



**Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al  
Republicii Moldova**

# **Tuberculoza la adult**

**Protocol clinic național**

**PCN-123**

**Aprobat prin Ordinul Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 441 din 05.05.2020 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la adult”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Sofia Alexandru</b>	Director, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
<b>Valentina Vilc</b>	Vicedirector management și strategii, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
<b>Elena Tudor</b>	Director adjunct știință și inovare, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
<b>Ana Donica</b>	Vicedirector medical, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
<b>Dmitri Sain</b>	Șef, Laboratorul Managementul și Monitoringul Tuberculozei, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
<b>Nicolae Nalivaico</b>	Șef Serviciu Diagnostic, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
<b>Valeriu Crudu</b>	Șef Laborator, IMSP IFP „Chiril Draganiuc” ”
<b>Aliona David</b>	Șef Secție Consultativă, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
<b>Aurelia Ustian</b>	Catedra de Pneumoftiziologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Stela Kulcițkaia</b>	Catedra de Pneumoftiziologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Corina Rotaru-Lungu</b>	Laboratorul Imunologie și Alergologie, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

**Recenzenți oficiali:**

<b>Nicolae Bacinschi</b>	Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Valentin Gudumac</b>	Catedra de medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ghenadie Curocichin</b>	Catedra de medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Silvia Cibotari</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
<b>Angela Belobrov</b>	Compania Națională de Asigurări în Medicină
<b>Constantin Iavorschi</b>	IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

## CUPRINS

<b>PREFAȚĂ</b>	6
<b>A. INTRODUCERE</b>	7
A.1. Diagnosticul	7
A.2. Codul bolii (CIM 10)	7
A.3. Utilizatorii	7
A.4. Scopurile protocolului	7
A.5. Data elaborării protocolului	8
A.6. Data actualizării protocolului	8
A.7. Data revizuirii următoare	8
A.8. Definițiile utilizate în document	8
A.9. Informația epidemiologică	10
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b>	11
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	11
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulatoriu (fiziopneumolog)	14
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	16
<b>C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ</b>	19
C.1.1. Algoritm de diagnostic al TB	19
C.1.2. Algoritm de examinare microbiologică cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei	21
C.1.2.1. Interpretarea algoritmului de examinare microbiologică cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei	22
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR</b>	23
C.2.1. Clasificarea tuberculozei	23
C.2.1.1. Clasificarea clinică a tuberculozei	23
C.2.1.2. Caracteristicile procesului de tuberculoză	23
C.2.1.3. Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului de tuberculoză	24
C.2.1.4. Definierea cazului de tuberculoză în funcție de depistare	24
C.2.1.5. Caracteristicile după tipul de rezistență la medicamentele antituberculoase	25
C.2.1.6. Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului care inițiază tratamentul pentru MDR TB	26
C.2.2. Profilaxia tuberculozei	26
C.2.2.1. Profilaxia nespecifică	26
C.2.2.2. Profilaxia medicamentoasă	29
C.2.2.3. Măsuri aplicate în focarul TB	32
C.2.3. Depistarea tuberculozei	36
C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză	38
C.2.4.1. Anamneza	40
C.2.4.2. Examenul obiectiv	41
C.2.4.3. Investigații paraclinice	47
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial	51
C.2.4.5. Criteriile de spitalizare	59
C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu TB	60
C.2.5.1. Tratamentul TB sensibil	61
C.2.5.1.1. Tratamentul TB extrapulmonare	65
C.2.5.2. Tuberculoza drog-rezistentă	66
C.2.5.2.1. Tuberculoza mono/polirezistentă	66
C.2.5.2.2. Tuberculoza multidrog-rezistentă și tuberculoza extinsă	68
C.2.5.3. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului	80

C.2.5.4. Particularități ale managementului TB MDR/XDR	81
C.2.5.4.1. Suspendarea tratamentului pacienților cu TB MDR	82
C.2.5.4.2. Tratamentul chirurgical în TB MDR	83
C.2.5.5. Managementul co-infecției TB/HIV	86
C.2.5.6. Tratamentul TB în situații speciale	91
C.2.6. Controlul TB în locurile de detenție	94
C.2.7. Strategii pentru creșterea ratei de succes al tratamentului antituberculos	96
<b>C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI DE TUBERCULOZĂ</b>	<b>99</b>
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b>	<b>101</b>
D.1. Instituțiile de AMP	101
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	101
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile spitalelor raionale, municipale și republicane	102
<b>E. INDICATORI DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI</b>	<b>103</b>
<b>ANEXE</b>	
Anexa 1. Algoritm de management în condiții de ambulator pentru pacienții HIV	107
Anexa 2. Algoritm de management al pacienților gravi cu infecție HIV și diagnostic prezumtiv TB	108
Anexa 3. Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor antiepidemice în focarele de TB	109
Anexa 4. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase. Clasificare.	110
Anexa 5. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor	110
Anexa 6. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase	111
Anexa 7. Radiografia organelor cutiei toracice în triajul pacienților cu TB pulmonară	113
Anexa 8. Dozele medicamentelor antituberculoase de linia I pentru adulți ajustate la masa corporală	113
Anexa 9. Dozele medicamentelor antituberculoase de linia II pentru adulți ajustate la masa corporală	114
Anexa 10. Caracteristicile preparatului Bedaquilinum (Bdq)	117
Anexa 11. Caracteristicile preparatului Linezolidum (Lzd)	119
Anexa 12. Caracteristicile preparatului Delamanidum* (Dlm)	121
Anexa 13. Caracteristicile preparatului Imipenemum (Imp) + Cilastinum (Cln)	123
Anexa 14. Caracteristicile preparatului Clofaziminum* (Cfz)	126
Anexa 15. Managementul farmaco-terapeutic al reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR	128
Anexa 16. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală	129
Anexa 17. Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR	130
Anexa 18. Comitetul de Management al TB DR	135
Anexa 19. Rezistența încrucișată între medicamentele antituberculoase	135
Anexa 20. Penetrarea medicamentelor antituberculoase în lichidul cefalorahidian	136
Anexa 21. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru pcn „Tuberculoza la adult”	137
Anexa 22. Sumarul recomandărilor din Protocol clinic național „Tuberculoza la adult”	144
Anexa 23. Ghidul pentru pacient „Curs de instruire pentru bolnavi, rude și persoane apropiate acestora”	147
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>151</b>

## ABREVIERI

ABG	Antibiogramă
ADA	Adenozin-dezaminaza
AMP	Asistența medicală primară
AMDM	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
ALT	Alaninaminotransferaza
AST	Aspartataminotransferaza
BAAR	Bacili acido-alcool-rezistenți
BCG*	Vaccin cu Bacili Calmette-Guerin
BBE	Boala bronșiectatică
BK	Bacilul Koch
BPOC	Bronhopneumopatie cronică obstructivă
CSP	Centrul (ele) de Sănătate Publică
CP	Cancer pulmonar
CPV	Cicatrice postvaccinală
CTV	Cabinet de testare voluntară
DOT	Tratament sub directă observare
DOTS	Tratament sub directă observare, de scurtă durată, standardizat ( <i>Directly Observed Treatment, Short-course</i> )
DZ	Diabet zaharat
ECG	Electrocardiografie
FBSD	Fibrobronhoscopie diagnostică
FP	Medic(i) ftiziopneumolog(i)
FR	Factor(i) de risc
FQ	Fluorchinolone
GCS	Glucocorticosteroizi
GL	Ganglion (i) limfatic(i)
HIV	Virusul imunodeficienței umane ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HRCT	Computer Tomografie cu rezoluție înaltă (High-resolution computed tomography)
IMC	Indicele masei corporale
IDR	Testarea intradermică cu Tuberculinum* Mantoux cu 2 UT PPD ( <i>Intradermal Reaction</i> ).
IMSP	Instituție Medico-Sanitară Publică
IFP	Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenos
IReC	Insuficiența renală cronică
LJ	Levenstein-Jensen mediu
Lm	Limfocit (e)
LBA	Lavaj bronho-alveolar
LCR	Lichid cefalorahidian
LDH	Lactatdehidrogenază
MBT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MCS	medicament(e) citostatic(e)
MDR	Multidrogrezistența
MF	Medic de familie
MSMPS RM	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
MSN	Microscopia negativă

MTS	Medicamente antituberculoase standard
OA	Organe abdominale
OBM	Organe ale bazinului mic
OCT	Organe ale cutiei toracice
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
ONG	Organizatii Non Guvernamentale
PAS	Natrii para-aminosalicylas
PPD	Derivat proteic purificat (Tuberculinum*) ( <i>Purified protein derivative</i> )
RCR (RPL)	Reacție de polimerizare în lanț
SFP	Serviciul de ftiziopneumologie
SIDA	Sindromul imunodeficienței dobândite
SIME TB	Sistem informatic de monitorizare și evaluare a tuberculozei
SNC	Sistemul nervos central
TARV	Tratament antiret
TB	Tuberculoza
TB EP	Tuberculoza extrapulmonară
TB MDR	Tuberculoza multi-drog-rezistentă
TB P	Tuberculoza pulmonară
TB RR	Tuberculoza rezistentă la Rifampicinum*
TNF	Tumor necrosis factor
TSM	Test de sensibilitate la medicamente
TB XDR	Tuberculoza cu drogrezistență extinsă
TID	Tratament imunodepresant
TS	Tomosinteza
UT	Unități de Tuberculinum*
USG	Ultrasonografie
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
Medicamentul*	Medicamentele nu sunt înregistrate în Republica Moldova

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al MSMPS RM, constituit din specialiștii IFP ”Chiril Draganiuc”, în colaborare cu specialiștii catedrei de Pneumoftiziologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind TB și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale (extras din protocolul național aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc.), în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MSMPS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi utilizate formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

Protocoalele clinice naționale reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile și sunt elaborate sistematic la nivel național cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacienților cu tuberculoză.

Protocoalele clinice naționale au fost revizuite conform ultimelor recomandări OMS. Recomandările OMS au fost elaborate de Grupurile de Dezvoltare a Ghidurilor (GDG) convocate de OMS, folosind abordarea GRADE (Evaluarea Recomandărilor, Evaluare, Dezvoltare și Evaluare) pentru a rezuma dovezile, și a formula recomandări de politică și observații însoțitoare. GDG-urile au fost compuse din grupuri multidisciplinare de experți externi cu experiență în diferite aspecte ale managementului programatic și clinic al TB sensibile la medicamentele antituberculoase și TB DR, precum și de persoane afectate. Metodele utilizate pentru elaborarea recomandărilor au

respectat cerințele Comitetului de revizuire a ghidurilor OMS (GRC), iar GRC a supravegheat elaborarea fiecăreia dintre aceste recomandări.

Recomandările de îngrijire sunt realizate după nivelul de evidență. Calitatea nivelului de evidență este definită de "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (GRADE) după cum urmează:

Înalt	Este puțin probabil ca cercetări suplimentare să ne schimbe încrederea în legătură cu estimarea efectului (beneficiilor și riscurilor).	⊕⊕⊕⊕
Moderat	Cercetările ulterioare pot avea un impact important asupra încrederii noastre în estimarea efectului și pot modifica estimarea.	⊕⊕⊕
Slab	Cercetările ulterioare ar putea avea un impact asupra încrederii noastre în estimarea efectului (beneficiilor și a riscurilor) și ar putea modifica estimarea.	⊕⊕
Foarte slab	Orice estimare a efectului este incertă.	⊕

## A. INTRODUCERE

### A.1. Diagnostic

#### Exemple de diagnoze clinice:

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub> pe dreapta, faza evolutivă, confirmat bacteriologic (Xpert MTB/RIF, microscopia, cultura nr. 1234 11.02.2015), caz nou.

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S<sub>3</sub>-S<sub>4</sub> pe stânga, faza evolutivă, în cazul tuberculozei drog-rezistente se va indica tipul rezistenței (nr. 4321 11.02.2015), rezultatul rezistenței în baza TSM (nr. 1231 12.09.08), caz nou.

### A.2. Codul bolii (CIM 10): A15–A19; B90

### A.3. Utilizatorii:

- oficiile de sănătate (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);
- instituțiile medicale private (medici de familie);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și medici ftiziopneumologi);
- secțiile consultative raionale/departamentale (medici ftiziopneumologi);
- secțiile terapeutice ale spitalelor raionale, municipale, republicane și departamentale (medici interniști);
- secțiile de pneumologie ale spitalelor municipale, raionale, republicane, departamentale;
- secțiile de ftiziopneumologie (medici ftiziopneumologi);
- Centrele de Sănătate Publică.

### A.4. Scopurile protocolului:

1. Ameliorarea depistării timpurii a cazurilor de TB și debutul precoce al tratamentului specific.
2. Reducerea ratei de tuberculoză multidrogrezistentă.
3. Reducerea ratei cazurilor pierdute din supravegherea tratamentului antituberculos.
4. Reducerea cazurilor de recidive ale tuberculozei.
5. Reducerea ratei complicațiilor tuberculozei la pacienții supravegheați.
6. Reducerea cazurilor de deces prin progresarea tuberculozei.
7. Reducerea poverii tuberculozei printre persoanele care trăiesc cu HIV.

8. Micșorarea poverii HIV printre persoanele cu tuberculoză.

**A.5. Data elaborării protocolului: 2009**

**A.6. Data actualizării protocolului: 2020; Data revizuirii următoare: 2025**

**A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care s-au implicat în elaborarea protocolului:**

Numele	Funcția
Sofia Alexandru	Director, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Valentina Vilc	Vicedirector management și strategii, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Elena Tudor	Director adjunct știință și inovare, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Ana Donica	Vicedirector medical, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Dmitri Sain	Șef, Laboratorul Managementul și Monitoringul Tuberculozei, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Nicolae Nalivaico	Șef Serviciu Diagnostic, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Valeriu Crudu	Șef Laborator, IMSP IFP „Chiril Draganiuc” ”
Aliona David	Șef Secție Consultativă, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Aurelia Ustian	Catedra de Pneumoftiziologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Stela Kulcițkaia	Catedra de Pneumoftiziologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Corina Rotaru-Lungu	Laboratorul Imunologie și Alergologie, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

**Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:**

Denumirea instituției	Persoana responsabilă, semnătura
Seminarul de profil IMSP Instittul de Ftizio pneumologie „Chiril Draganiuc”	Constantin Iavorschi
Laboratorul Managementul și Monitoringul Tuberculozei, IMSP IFP „Chiril Draganiuc” și Catedrei de pneumoftiziologie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Constantin Iavorschi
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari
Consiliul de experți al MSMPS RM	Aurel Grosu
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Angela Belobrov

**A.8. Definițiile utilizate în document**

**Caz nou** – pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.

**Caz prezumtiv de tuberculoză** – persoana care prezintă simptome sau semne sugestive pentru tuberculoză.

**Caz prezumtiv de tuberculoză cu RR/MDR** – pacienții pot fi înregistrați și pot începe tratamentul cu preparatele antituberculoase de linia a doua în baza riscului semnificativ de rezistență la medicamente și înainte de confirmarea rezistenței de către laborator, sau în baza unui rezultat molecular rapid.

**Caz de tuberculoză confirmat bacteriologic** – cazul la care un rezultat al specimenului biologic este pozitiv prin microscopia frotiului, metoda culturală sau prin metode rapide de diagnostic aprobate de OMS (cum ar fi Xpert MTB/RIF). Toate aceste cazuri vor fi notificate, indiferent dacă a fost sau nu inițiat tratamentul antituberculos.



**Caz de tuberculoză diagnosticat clinic** – cazul care nu are confirmare bacteriologică, medicul fiziopneumolog are suficiente date clinice și paraclinice pentru a stabili diagnosticul de tuberculoză și a prescrie pacientului un curs complet de tratament antituberculos. Se vor include cazurile diagnosticate prin examenul radiologic și histologic, inclusiv cazurile de TB extrapulmonară fără confirmare bacteriologică.

**Complexul *Mycobacterium tuberculosis*** se referă la un grup legat genetic al speciilor *Mycobacterium* care pot cauza tuberculoza la oameni sau altor organisme. Acesta include: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* și tulpina *Bacillus Calmette-Guerin*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium mungi*.

**Hemoptizie** – expectorarea sângelui odată cu tusea (se referă în general la sânge roșu eliminat prin tuse forțată).

**Incidență** – numărul cazurilor noi de tuberculoză depistată într-o populație definită, în decurs de un an raportat la 100 de mii locuitori.

**Infecție HIV** – infecție cauzată de virusul imunodeficienței umane. Virusul este transmis prin contact sexual, prin intermediul sângelui și a componentelor din sânge, precum și transplacentar sau perinatal de la mamă la făt, cauzând imunodeficiență severă, ce se complică cu infecții oportuniste, care, deseori, sunt cauza nemijlocită a decesului.

**Infecția tuberculoasă latentă (ITBL)** este definită ca o stare de răspuns imun persistent la stimularea cu antigenii *Mycobacterium tuberculosis*, fără dovezi de TB activă manifestată clinic.

**Monitorizare** – măsură de observație strictă sau control de rutină.

**Pierdut din supraveghere** – pacientul care a întrerupt administrarea tratamentului antituberculos pentru două luni consecutiv sau mai mult din durata tratamentului.

**Tuberculoza** – boală infecțioasă cauzată de complexul *M. tuberculosis*, transmisă pe cale aeriană, mai rar digestivă și în cazuri extrem de rare transmisă congenital, care poate afecta toate organele corpului, dar în primul rând plămâni.

**Tuberculoza extrapulmonară** – caz de tuberculoză confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic cu leziuni în organele cum ar fi: pleura, ganglionii limfatici, abdomenul, tractul genito-urinar, pielea, sistemul osteo-articular, sistemul nervos, etc.

**Tuberculoza pulmonară** – caz de tuberculoză confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic cu leziuni ale parenchimului pulmonar, arborelui traheo-bronșic sau laringelui. În corcondanță cu definițiile OMS, cazul cu două sau mai multe localizări, dintre care cel puțin una este pulmonară, va fi notificat cu tuberculoză pulmonară, iar celelalte localizări vor fi indicate localizări secundare.

**Tuberculoza monorezistentă** – rezistență la un singur medicament antituberculos de linia întâi.

**Tuberculoza polirezistentă** – rezistență la două sau mai multe medicamente antituberculoase de linia întâi (cu excepția Isoniazidum și Rifampicinum\* în combinație).

**Tuberculoza cu rezistență la Rifampicinum\*** – rezistență la Rifampicinum\* determinată prin metodele fenotipice sau genotipice cu sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase. Include orice tip de rezistență la Rifampicinum\*: mono-, poli-, MDR sau XDR TB.

**Tuberculoza multidrogrezistentă** – rezistență la Isoniazidum și Rifampicinum\* în combinație însoțită sau nu de rezistență la alte medicamente.

**Tuberculoza drogrezistentă extinsă** – rezistența la oricare dintre fluorochinolone și la cel puțin unul dintre preparatele injectabile de linia a doua utilizate în tratamentul tuberculozei (Capreomycinum\*, Kanamycinum\*, Amikacinum), adițională la tuberculoza multidrogrezistentă.

**Rata de succes** – ponderea cazurilor care au finalizat tratamentul fiind evaluați cu rezultatele „vindecat” sau „tratament încheiat” din cei noificați într-o perioadă de timp.

**Vaccin BCG\* (Bacili Calmette-Guerin)** – vaccin activ cu bacili atenuați de *Mycobacterium bovis*.

## **A.9. Informația epidemiologică.**

Republica Moldova se regăsește printre cele 18 țări din regiunea Europeană a OMS cu prioritate înaltă în controlul tuberculozei. În plan național tuberculoza rămâne una dintre problemele

prioritare de sănătate publică, țara aflându-se printre 30 țări ale lumii cu povară înaltă a tuberculozei multidrorezistente.

Directivile orientate spre reducerea poverii prin tuberculoză în Republica Moldova sunt stabilite în cadrul Programului Național de Control al Tuberculozei (PNCT) pentru anii 2016 – 2020 (Hotărârea Guvernului nr.1160 din 20 octombrie 2016) elaborat în conformitate cu prevederile Legii ocrotirii sănătății nr. 411-XIII din 28 martie 1995, Legii nr. 10-XVI din 3 februarie 2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice, Legii nr.153-XVI din 4 iulie 2008 cu privire la controlul și profilaxia TB, Legii nr.166 din 11 iulie 2012 pentru aprobarea Strategiei naționale de dezvoltare „Moldova 2020”, Legii nr. 112 din 2 iulie 2014 pentru ratificarea Acordului de Asociere între Republica Moldova, pe de o parte, și Uniunea Europeană și Comunitatea Europeană a Energiei Atomice și statele membre ale acestora, pe de altă parte, Hotărârii Guvernului nr.886 din 6 august 2007 cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate, Hotărârii Guvernului nr. 1032 din 20 decembrie 2013 cu privire la aprobarea Strategiei naționale de sănătate publică pentru anii 2014-2020, Strategiei Organizației Mondiale a Sănătății „End TB” pentru anii 2015-2035, precum și cu prevederile altor documente naționale și internaționale în domeniu.

În urma activităților întreprinse pe parcursul ultimelor ani se constată o tendință de stabilizare constantă a situației epidemiologice prin tuberculoză. Datele statistice ale ultimilor ani demonstrează o ameliorare a indicatorilor epidemiologici, ca rezultatul asigurării serviciilor de îngrijiri în TB (prevenire, depistare, tratament) centrate pe necesitățile oamenilor:

- Incidența globală privind tuberculoza în anul 2018 a constituit 75.1 la 100 mii populație (3022 cazuri), în anul 2017 – 83.3 (3352 cazuri), în anul 2016 – 88.5 (3569 cazuri). Se atestă o micșorare cu 15% pe parcursul anilor 2016 - 2018.
- Din numărul bolnavilor înregistrați, cazuri noi de tuberculoză în anul 2018 au fost 2454 cu o incidență de 61 la 100 mii populație, comparativ cu anul 2017 – 2681 cazuri sau 66.6 la 100 mii populație. În anul 2016 au fost înregistrate 2843 cazuri noi de TB sau 70.5 la 100 mii populație. Se atestă o micșorare cu 13.5% pe parcursul anilor 2016 - 2018.
- Incidența recidivelor în anul 2018 s-a micșorat cu 21.7% (568 cazuri sau 14.1 la 100 mii populație) față de anul 2016 (726 cazuri 18 la 100 mii populație).
- Mortalitatea prin TB pentru anul 2018 a constituit 7.6 la 100 mii populație (304 cazuri), comparativ cu 2017 – 7.9 (320 cazuri) și 2016 – 9.1 (372 cazuri). S-a redus cu 16.5% față de anul 2016.
- Rata de succes a tratamentului pentru cohorta anului 2017 TB sensibilă este de 82.2% (903 din 1099 cazuri), comparativ cu cohorta precedentă 2016 – 82.5% (991 din 1202 cazuri noi de TB sensibilă pulmonară, bacteriologic confirmați) și cohorta 2015 – 82.2% (1032 din 1255 cazuri).
- Crește rata de succes a tratamentului la pacienți cu TB multidrorezistentă. Rata succesului tratamentului TB MDR cazuri noi pentru cohorta 2016 - 68.6% (302 din 440 cazuri). Pentru cohorta TB MDR 2015 – 66.7% (269 din 403 cazuri) și pentru cohorta TB MDR 2014 – 64.1% (259 din 404 cazuri noi TB MDR).
- Provocare, pentru un control eficient al TB este asocierea TB cu infecția HIV. Totuși ponderea co-infecției TB/HIV printre cazurile noi și recidive TB în anul 2018 este stabilă: 8.2% (248 cazuri), în comparație cu 2017 – 8.4% (281 cazuri) și 2016 – 8.5% (301 cazuri).

În Republica Moldova marea majoritate a populației este infectată cu *M.tuberculosis*. Incidența globală, estimată de OMS pentru RM în anul 2018 este de 86.0 la 100 000 populație, iar decalajul de 10.0 % între incidența estimată și cea înregistrată (75.1 la 100 000 populație), invocă faptul că un număr de bolnavi cu TB activă, rămân în continuare nedepistați. Depistarea tardivă a bolnavilor cu TB se confirmă prin ponderea de 33% a bolnavilor cu distrucție a țesutului pulmonar. Toate cele menționate mai sus mențin rezervorul de infecție TB în societate.

**B. PARTEA GENERALĂ**

<b>B.1. Nivelul de asistență medicală primară</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motivele (repere)</b>	<b>Pașii (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxie</b>		
<p>1.1 Profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate).</p> <p><b>C. 2. 2</b> <b>C. 2. 2. 1</b> <b>C. 2. 2. 3</b> <b>Anexa 21</b></p>	<p>Prevenirea infectării cu MBT a persoanelor sănătoase [21, 22, 23, 24].</p> <p>Prevenirea evoluției spre boală TB a persoanelor deja infectate cu MBT [21, 22, 23, 24].</p> <p>Reducerea semnificativă a probabilității dezvoltării tuberculozei [11,12, 13, 22, 23].</p> <p>Limitarea contactului persoanelor bolnave de TB activă (îndeosebi eliminatorii de bacili) cu oamenii sănătoși, acasă și la serviciu [36] .</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supravegherea persoanelor care necesită vigilență sporită privind tuberculoza și, la necesitate, examinarea lor (casetele 4; 12-13).</li> <li>• Supravegherea persoanelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză și examinarea lor (casetele 12-13).</li> <li>• Identificarea tuturor contactilor și direcționarea acestora pentru investigare în vederea excluderii TB (casete 4).</li> <li>• Supravegherea contactilor cu bolnavul de TB (casetele 8, 12).</li> <li>• Lucrul în focarele de tuberculoză (casete 8).</li> <li>• Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru asigurarea cu servicii a păturilor vulnerabile.</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB.</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implicarea comunității și a autorităților publice locale în activități de informare a populației despre tuberculoză.</li> <li>• Promovarea alimentației raționale și a modului sănătos de viață, recomandări privind ameliorarea condițiilor de trai și de muncă.</li> <li>• Consilierea privind reducerea consumului abuziv de alcool, consumului de tutun și de droguri.</li> <li>• Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG-uri locale etc.) în măsurile de prevenire a TB.</li> <li>• Tratatamentul maladiilor cronice concomitente.</li> </ul>

<p>1.2 Profilaxia specifică</p> <p><b>C.2.2</b> <b>C.2.2.2</b></p>	<p>Vaccinarea BCG* reduce riscul apariției TB sau dezvoltării formelor grave de TB și complicațiilor ei [39]. Protejează organismul împotriva transformării infecției în boală</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccinarea profilactică se efectuează conform prevederilor calendarului de vaccinare, începând din ziua a doua după naștere.</li> <li>• Profilaxia medicamentoasă (tabelele 1-2).</li> </ul>
<p><b>2. Depistare</b></p>		
<p>2.1. Depistarea activă (screening-ul sistematic)</p> <p><b>C. 1. 1</b> <b>C. 1. 2</b> <b>C. 2. 4</b> <b>Anexa 8</b></p>	<p>Permite depistarea precoce [12, 16, 21, 26, 27, 28].</p>	<p><b>Obligativ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formarea grupelor de persoane care necesită vigilență sporită privind tuberculoza.</li> <li>• Persoanele care necesită vigilență sporită privind tuberculoza vor fi supuse anual evaluărilor clinice privind prezența simptomelor sugestive pentru tuberculoză.</li> <li>• Formarea grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 12-13).</li> <li>• Examinarea persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 15-18; tabelul 6).</li> <li>• Formarea și examinarea activă a contingentelor periclitante, și anume, efectuarea radiografiei pulmonare standard (digitală sau convențională) la angajare și anual: (personalul medical din instituțiile medico-sanitare: secții de nou-născuți, spitale (secții) de pediatrie și din centrele de reabilitare și recuperare/plasament pentru copii; personalul din instituțiile de învățământ: de educație antepreșcolară și preșcolară și de învățământ primar).</li> <li>• Anamneza (casetă 17).</li> <li>• Examenul obiectiv (casetă 18).</li> <li>• IDR la copiii din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză.</li> <li>• Examenul radiologic OCT și/sau altor organe și sisteme (tabelul 6-7, anexa 8).</li> <li>• Referirea pentru consultație la medicul specialist FP.</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implicarea în activități de depistare a tuberculozei a comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.)</li> </ul>

<p>2.2. Depistarea pasivă (screening-ul simptomaticeilor).</p> <p><b>C.1.1</b> <b>C.1.2</b> <b>C.2.3</b> <b>C.2.4</b></p>	<p>Examinarea persoanelor suspecte la TB contribuie la depistarea precoce și la reducerea numărului de cazuri cu forme extinse [12, 16, 21, 26, 27, 28].</p>	<p><b>Obligativ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificarea persoanelor simptomatice în momentul adresării la lucrătorul medical.</li> <li>• Depistarea persoanelor suspecte la TB din rândul simptomaticeilor.</li> <li>• Anamneza (caseta 17).</li> <li>• Examenul obiectiv (caseta 18).</li> <li>• Examinarea paraclinică (tabelul 6).</li> <li>• Hemoleucograma.</li> <li>• Examenul radiologic OCT (tabele 6-7, anexa 8).</li> <li>• Consilierea și testarea la markerii HIV.</li> <li>• Examenul materialului biologic la MBT.</li> <li>• Referirea pentru consultație la medicul specialist FP.</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB.</li> </ul>
<p><b>3. Tratament</b></p>		
<p>3.1. Tratamentul antituberculos medicamentos.</p> <p><b>C.2.5</b> <b>C.3</b> <b>Anexele 4–7; 9–10; 15–17</b></p>	<p>Tratamentul antituberculos medicamentos se indică cu scopul de a [3, 11, 12, 13, 14, 33, 41]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preveni transmiterea TB altor persoane;</li> <li>• vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții;</li> <li>• preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase;</li> <li>• preveni complicațiile;</li> <li>• preveni decesele cauzate de progresele tuberculozei;</li> <li>• preveni dezvoltarea recidivelor.</li> </ul>	<p><b>Obligativ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea schemei și a regimului de tratament indicat de către FP (casetele 21-22, 26; tabelul 12).</li> <li>• Supravegherea tratamentului antituberculos (tabelul 13);</li> <li>• Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă, cu respectarea strictă a indicațiilor FP-ului (casetele 22-23);</li> <li>• Completarea formularului cu indicarea zilnică a medicamentelor administrate (caseta 69).</li> <li>• Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență AMDM” și FP-ului (caseta 27).</li> <li>• Depistarea și raportarea FP-ului a cazurilor de întrerupere a tratamentului și consilierea pacientului în vederea reînținerii imediate în tratament.</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB.</li> <li>• Completarea documentației medicale (caseta 69).</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament patogenetic și simptomatic.</li> </ul>

<p>3.2.Tratamentul nemedicamentos</p> <p><b>C.2.3.6.2</b></p> <p><b>Anexele 3; 21</b></p>	<p>Asigurarea aderenței și complianței la tratament [3, 11, 12, 13, 14, 33, 37, 38, 41].</p>	<p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc.</li> <li>• Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (caseta 2)</li> <li>• Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentei, a suportului social etc.).</li> <li>• Consilierea psihologică (casetă 65).</li> <li>• Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.) în scopul asigurării aderenței la tratament (casetă 10).</li> </ul>
---	--	---

## B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (ftiziopneumolog)

Descriere	Motivele	Pașii
I	II	III
<b>1. Diagnostic</b>		
<p>1.1.Confirmarea diagnosticului de TB</p> <p><b>C. 1.1</b></p> <p><b>C. 1.2</b></p> <p><b>C. 2.4</b></p> <p><b>C.2.5.5</b></p> <p><b>Anexele 1-2; 8</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultația ftiziopneumologului este indicată pentru stabilirea (confirmarea) diagnosticului.</li> <li>• Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist ftiziopneumolog [5, 7, 12, 13, 14, 18, 33, 41, 42].</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (casetă 17).</li> <li>• Examenul fizic (casetă 18).</li> <li>• Examenul paraclinic (tabelul 6).</li> <li>• Examenul radiologic (casetă 16, tabelul 6-9).</li> <li>• Examenul microbiologic al sputei sau/și altor materiale patologice (urina, lichidul pleural) cu aprecierea TSM.</li> <li>• Consilierea și testarea la marșerii HIV (casetele 47-50), în caz că nu a fost efectuată la nivelul întâi.</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB.</li> <li>• Completarea documentației medicale (casetă 69).</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FBSD.</li> <li>• HRCT.</li> <li>• TS.</li> <li>• Ultrasonografia.</li> <li>• Rezonanța magnetică.</li> <li>• Examinarea histologică.</li> </ul>

<b>2.Tratament</b>		
<p>2.1. Tratamentul antituberculos medicamentos</p> <p><b>C. 2.4.5</b> <b>C.2.5</b> <b>Anexele 4–7;</b> <b>9–10; 15–17; 19</b></p>	<p>Tratamentul anti-TB medicamentos se indică cu scopul de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preveni transmiterea tuberculozei altor persoane;</li> <li>• vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții;</li> <li>• preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase;</li> <li>• preveni complicațiile;</li> <li>• preveni decesele cauzate de TB;</li> <li>• preveni dezvoltarea recidivelor [3, 11, 12, 13, 14, 25, 33, 41].</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea nivelului de acordare a asistenței medicale în baza criteriilor de spitalizare (tabelul 11).</li> <li>• Prescrierea schemei și a regimului de tratament pentru tuberculoză (casetele 22-26; tabelul 12, 16).</li> <li>• Supravegherea tratamentului antituberculos (tabelul 13-14).</li> <li>• Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă (casetă 22).</li> <li>• Monitorizarea administrării medicamentelor în conformitate cu regimul de tratament indicat (tabelul 12-13).</li> <li>• Monitorizarea clinică, microbiologică și radiologică a tratamentului (tabelul 14-15).</li> <li>• Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență AMDM” și serviciului FP (casetă 27).</li> <li>• Ajustarea tratamentului ambulatoriu efectuat la supravegherea MF.</li> <li>• Analiza biochimică a sângelui.</li> <li>• Consultul medicului infecționist în cazuri de co-infecție TB/HIV pentru inițierea și/sau monitorizarea TARV, pentru profilaxia și tratamentul altor infecții oportuniste în caz de necesitate (tabelul 22).</li> <li>• Completarea documentației medicale (casetă 69).</li> </ul>
<p>2.2.Tratamentul nemedicamentos</p> <p><b>Anexele 3; 21</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asigurarea aderenței și compliancei la tratament [12, 14, 20, 33, 37, 38].</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaborarea și implementarea mecanismelor de conlucrare cu AMP.</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc.</li> <li>• Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (casetele 21, 65-67).</li> <li>• Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentei, suportului social etc)</li> <li>• Consilierea psihologică.</li> <li>• Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.) în scopul asigurării aderenței la tratament (casetă 66).</li> </ul>

<b>B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească</b>		
<b>Descriere</b>	<b>Motivele</b>	<b>Pașii</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Spitalizare</b> <b>C.2.4.5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acordarea asistenței medicale specializate calificate în condiții de staționar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reevaluarea necesității pentru internare în baza criteriilor de spitalizare (tabelul 11).</li> <li>Internarea în condiții de staționar în baza criteriilor de spitalizare.</li> <li>Reevaluarea referirii către instituția specializată FP pentru spitalizare.</li> <li>Completarea documentației medicale (caseta 69).</li> </ul>
<b>2. Diagnostic</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de TB <b>C. 1.1</b> <b>C. 1.2</b> <b>C. 2.4</b> <b>C.2.5.5</b> <b>Anexele 1-2; 8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist FP [5, 7, 12, 13, 14, 18, 33, 41, 42].</li> <li>Determinarea gradului de severitate, formei clinice, fazei procesului tuberculozei etc.</li> <li>Relevarea maladiilor asociate și/sau co-infecțiilor.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (caseta 17).</li> <li>Examenul clinic (caseta 18).</li> <li>Examenul radiologic (caseta 16, tabelul 8–11).</li> <li>Examenul paraclinic (tabelul 6).</li> <li>Examenul sputei sau/și altor materiale patologice (urina, lichidul pleural, lichidul cefalorahidian) la MBT.</li> <li>Aprecierea TSM.</li> <li>Analiza biochimică a sângelui.</li> <li>Consilierea și testarea la markerii HIV, în caz că n-a fost efectuată la nivelul întâi și doi (casetele 47–50).</li> <li>Consultul medicului infecționist în cazuri de co-infecție TB/HIV pentru inițierea și/sau monitorizarea TARV, profilaxia și tratamentul altor infecții oportuniste în caz de necesitate (tabelul 22).</li> <li>Respectarea controlului infecției TB.</li> <li>Completarea documentației medicale (caseta 69).</li> </ul> <b>Se recomandă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>FBSD.</li> <li>HRCT.</li> <li>TS.</li> <li>Ultrasonografia</li> <li>Rezonanța magnetică</li> <li>Examinarea histologică.</li> </ul>



<b>2. Tratament</b>		
<p>3.1. Tratamentul medicamentos</p> <p><b>C. 2.4.5</b> <b>C.2.5</b> <b>C.2.7</b> <b>Anexele 4-7; 9 – 17; 19</b></p>	<p>Tratamentul anti-TB medicamentos se indică cu scopul de a [3, 11, 12, 13, 14, 25, 33, 41]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preveni transmiterea TB altor persoane;</li> <li>• vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții;</li> <li>• preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase;</li> <li>• preveni complicațiile;</li> <li>• preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei;</li> <li>• preveni dezvoltarea recidivelor.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescrierea schemei și a regimului de tratament pentru tuberculoză (casetele 22-26; tabelul 12, 16).</li> <li>• Supravegherea tratamentului antituberculos (tabelul 13-14).</li> <li>• Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă (casetă 22).</li> <li>• Monitorizarea administrării medicamentelor, în conformitate cu regimul de tratament indicat (tabelul 13 – 16).</li> <li>• Monitorizarea clinică, microbiologică și radiologică a tratamentului (tabelul 18-19).</li> <li>• Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență AMDM și serviciului FP.</li> <li>• Evaluarea zilnică a dinamicii semnelor și simptomelor tuberculozei, masei corporale.</li> <li>• Analiza biochimică a sângelui.</li> <li>• În cazul stabilirii rezistenței la preparatele anti-TB, cazul va fi evaluat cu ajustarea schemei de tratament conform spectrului de rezistență (casetele 40-41).</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB.</li> <li>• Completarea documentației medicale (casetă 69).</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate hepatoprotectoare.</li> <li>• Vitaminoterapie.</li> <li>• Tratamentul reacțiilor adverse.</li> </ul>
<p><b>2.2. Tratamentul nemedicamentos</b></p> <p><b>Anexa 21</b></p>	<p>Asigurarea aderenței și complianței la tratament [12, 14, 20, 33, 37, 38].</p>	<p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (casetele 65-67).</li> <li>• Consilierea psihologică.</li> </ul>

<p><b>3. Externarea</b></p> <p><b>C. 2.4.5</b></p> <p><b>C. 2.5.3</b></p>	<p>Continuarea tratamentului antituberculos în condiții de ambulator.</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea necesității externării în baza criteriilor de externare (tabelul 11).</li> <li>• Efectuarea examenului clinic și paraclinic (caseta 29, tabelul 13).</li> <li>• Examen radiologic OCT sau/și al altor organe și sisteme (în cazul TB EP).</li> <li>• Analiza sputei și/sau a altor materiale patologice la MBT (tabelul 14).</li> <li>• Analiza biochimică a sângelui.</li> <li>• Îndeplinirea extrasului cu indicarea:             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticului precizat desfășurat;</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor efectuate;</li> <li>✓ recomandărilor explicite pentru pacient;</li> <li>✓ recomandărilor pentru medicul infecționist în cazul co-infecției HIV/TB;</li> <li>✓ recomandărilor pentru medicul ftiziopneumolog.</li> </ul> </li> <li>• Informarea pacientului despre rezultatele investigațiilor efectuate, despre importanța și volumul tratamentului ulterior.</li> </ul>
---	---	---

## C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C.1.1. Algoritm de diagnostic al TB.

#### Factori de risc [1, 3, 6, 11, 13, 22, 23, 27, 28, 36]

#### Factorii de risc TB se împart în 2 categorii mari:

- Factori de risc crescut de infectare cu MBT;
- Factori de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB.



#### Factorii de risc crescut de infectare cu MBT includ:

- Contacte intradomiciliare și apropiate cunoscute cu o persoană cu TB activă;
- Persoanele aflate în instituțiile cu risc sporit de infectare cu TB, cum ar fi spitalele specializate TB, aziluri, centre de găzduire temporară, adăposturi de noapte pentru persoane fără de locuință, facilități corecționale, sau facilități rezidențiale pentru pacienții cu infecția HIV/SIDA.

#### Factorii de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB:

- Imunodeficiență de diferite etiologii, inclusiv cea provocată de infecția HIV;
- Infectarea recentă cu *M. tuberculosis* (în ultimii 2 ani);
- Antecedente de TB activă netratată sau tratată necorespunzător, inclusiv modificări fibroase pe radiografia toracică coerente cu boala TB anterioară;
- Tratamentul cu medicamente imunosupresoare, cum ar fi inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), corticosteroizi sistemici echivalenți cu/mai mare de 15 mg de Prednisolonum pe zi, sau terapia medicamentoasă imunosupresivă după transplant de organe;
- Imunosupresia;
- Masa corporală mai mică de 90% din masa corporală normală;
- Abuz de alcool și/sau utilizarea drogurilor;
- Factorii sociali.



#### INDICATORI CLINICI

TB P	TB EP
<ul style="list-style-type: none"> <li>• tusea cel puțin 2-3 săptămâni,</li> <li>• dispneea progresivă,</li> <li>• expectorația sputei,</li> <li>• hemoptizie, hemoragie pulmonară,</li> <li>• inapetență,</li> <li>• transpirații nocturne,</li> <li>• febră,</li> <li>• scădere ponderală.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• scădere ponderală,</li> <li>• febră,</li> <li>• transpirații nocturne,</li> <li>• alte simptome ce depind de organul afectat.</li> </ul> <p>În cazul suspjecției TB EP pacientul necesită consultul medicului specialist respectiv.</p>

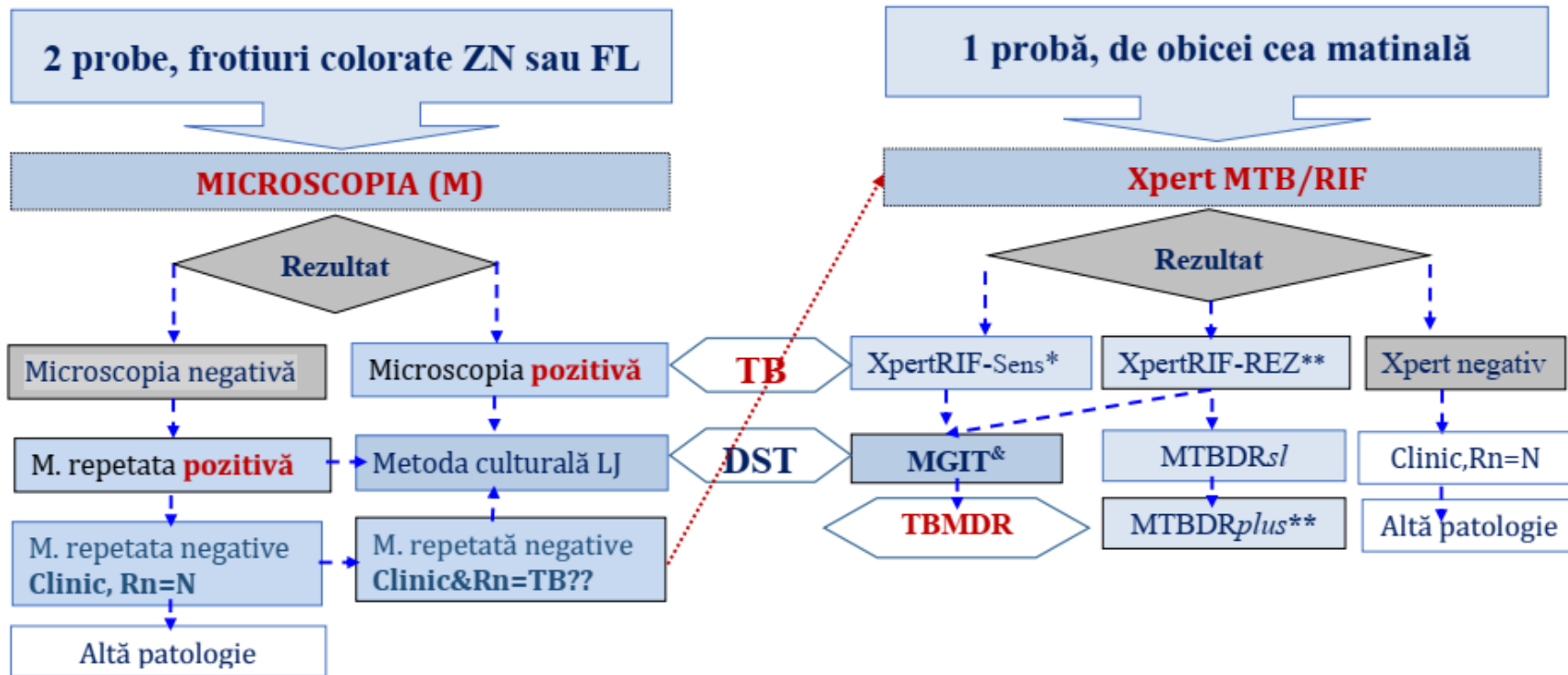
<b>Criteriile diagnostice și investigații</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Examenul obiectiv</li><li>• Hemoleucograma, glicemia</li><li>• Testarea serologică la markerii HIV (consiliere preventivă)</li><li>• În cazul suspjecției TB P: examenul sputei la MBT (XpertMTB/RIF, microscopia)</li><li>• Examen radiologic OCT sau/și al altor organe (în cazul TB EP)</li></ul>
<b>Investigații clinice suplimentare</b>
<b>Tuberculoza pulmonară:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• FBSD</li><li>• IDR la copii 0–18 ani</li><li>• TS</li><li>• HRCT</li></ul>
<b>Tuberculoza extrapulmonară:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• USG: OA, rinichilor, OBM.</li><li>• Investigația lichidelor biologice: lichidul cefalo-rahidian, lichidul pleural în cazul suspjecției meningitei, pleureziei TB prin metode molecular genetice.</li><li>• TS și HRCT organelor interne, coloanei vertebrale, articulațiilor (în cazul TB EP)</li><li>• Rezonanța magnetică.</li></ul>



<b>Diagnostic diferențial</b>
<b>În TB P – cu:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• cancer pulmonar;</li><li>• maladii pulmonare supurative (abces pulmonar, gangrena pulmonară);</li><li>• bronșiectazii; procese pulmonare diseminate; pneumopatiile interstițiale difuze;</li><li>• pneumonie.</li></ul>
<b>În cazul suspjecției TB EP – cu:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• pleurezie nespecifică;</li><li>• maladii nespecifice ale sistemului locomotor;</li><li>• maladii nespecifice ale tractului digestiv;</li><li>• maladii nespecifice ale sistemului genito-urinar;</li><li>• maladii nespecifice ale țesutului cutanat;</li><li>• maladii nespecifice ale ochilor.</li></ul>

C.1.2. Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei

**EXAMINAREA PERSOANELOR CU SIMPTOME SUGESTIVE PENTRU TUBERCULOZA**



\*Rezultatele Xpert+, RIF-Sens se vor testa adăugător prin Hain și/sau MGIT pentru aprecierea rezistenței către INH (doar în cazurile dubioase: contact MDR, proces avansat etc)

\*\*În cazurile când rezultatul Xpert RIF-REZ necesită argumente suplimentare pentru a stabili TBMDR, se va efectua adăugător MTBDRplus (Hain) din sputa, pentru a confirma REZ la INH.

### C.1.2.1. Interpretarea algoritmului examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei [3, 7, 14, 34, 35, 40, 42].

<p>Actualmente nu există o metodă unanim acceptată și sigură pentru diagnosticul de laborator al TB și, adeseori, se cere aplicarea mai multor metode, atât pentru detecție și confirmare, cât și pentru monitorizarea tratamentului antituberculos.</p>
<p>Persoanele cu simptome clinice și/sau radiologice caracteristice tuberculozei vor fi identificate de către structurile medico-sanitare primare din unitățile administrativ-teritoriale respective și vor fi direcționate către cabinetul de ftiziopneumologie din raionul/municipiul respectiv pentru un consult desfășurat final, cu indicarea investigațiilor clinice, paraclinice și de laborator respective. Pentru examinarea acestor pacienți se va indica examenul microscopic și metoda molecular-genetică Xpert MTB/RIF. Aceste investigații se vor efectua în Centrele Microscopice teritoriale sau departamentale.</p>
<p>De la toți pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei se vor recolta cel puțin 2 probe de spută pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic.</p>
<p>Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe, prin Xpert doar una, preferabil cea matinală.</p>
<p>Utilizarea Xpert MTB/RIF și Xpert Ultra pentru diagnosticarea tuberculozei și detectarea rezistenței la Rifampicinum* la copii din spută, masele fecale, specimene nasofaringice și gastrice [42].</p>
<p>Utilizarea Xpert MTB/RIF și Xpert Ultra pentru diagnosticarea TB și detectarea rezistenței la Rifampicinum* la adulți cu TB extrapulmonară [42].</p>
<p>Pentru confirmarea etiologică a cazului de tuberculoză, toți pacienții cazuri noi și recidive, înainte de inițierea tratamentului specific, vor colecta probe pentru izolarea <i>M.tuberculosis</i> pe medii de cultură (LJ, MGIT) conform algoritmului. Probele vor fi transportate către Laboratoarele de Referință din zona de deservire.</p>
<p>În cazul unui rezultat Xpert pozitiv, RIF=REZ (rezistent la Rifampicinum*) – se va stabili diagnosticul de TB MDR. În cazurile când rezultatul Xpert pozitiv, RIF=REZ necesită argumente suplimentare pentru a stabili TB MDR, se va efectua metoda culturală (MGIT) și moleculară (MTBDR<sub>plus</sub>) din spută, pentru a confirma rezistența la Isoniazidum.</p>
<p>Toate cazurile confirmate prin Xpert TB MDR se vor examina ulterior prin metoda MGIT și MTBDRsl cu testarea sensibilității la preparatele antituberculoase de linia 2.</p>
<p>Pentru pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR, dar cu rezultatele Xpert pozitiv, RIF=Sensibil – se vor testa adăugător prin metoda moleculară Hain (MTBDR<sub>plus</sub>) și/sau MGIT pentru testarea rezistenței către Isoniazidum (preferabil din aceeași proba).</p>
<p>Pentru pacienții simptomatici cu rezultate negative la ambele metode, care sunt cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR și la care simptomele clinice și/sau radiologice persistă, se va utiliza metoda culturală (MGIT).</p>
<p>Pacienții care sunt în imposibilitate de a expectora sputa, se va examina sucul gastric pentru identificarea <i>M tuberculosis</i>.</p>

## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea tuberculozei.

#### C.2.1.1. Clasificarea clinică a tuberculozei [5].

<b>Tuberculoza pulmonară</b>	
A 15.7; A16.7	Complexul primar
A 19.0	Tuberculoza pulmonară diseminată (miliară)
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară nodulară
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară infiltrativă
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară
A 15.5; A 16.4	Tuberculoza laringelui, traheii și bronhiilor
<b>Tuberculoza extrapulmonară</b>	
A 15.6; A16.5	Pleurezia tuberculoasă (empiemul)
A 15.4; A16.3	Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici
A 15.8; A16.8	Alte forme de tuberculoză a căilor respiratorii
A 17.0.1.8.9	Tuberculoza sistemului nervos
A 19.1	Tuberculoza generalizată (poliserozita, miliară cu localizări multiple)
A 18.0	Tuberculoza oaselor și a articulațiilor
A 18.1	Tuberculoza aparatului uro-genital
A 18.2	Adenopatia tuberculoasă periferică
A 18.3	Tuberculoza peritoneului, intestinului, ganglionilor limfatici mezenterici
A 18.4	Tuberculoza pielii și a țesutului celular subcutanat
A 18.5	Tuberculoza ochiului
A 18.6	Tuberculoza urechii
A 18.7	Tuberculoza suprarenalelor
A 18.8	Tuberculoza altor organe precizate
<b>Sechele de tuberculoză</b>	
B 90.0	Sechele de tuberculoză a sistemului nervos
B 90.1	Sechele de tuberculoză uro-genitală
B 90.2	Sechele de tuberculoză a oaselor și a articulațiilor
B 90.8	Sechele de tuberculoză ale altor organe precizate
B 90.9	Sechele de tuberculoză ale aparatului respirator
Fără alte indicații sau cu indicații: pneumofibroză, schimbări buloase, calcificări în plămâni și ganglionii limfatici, aderențe pleurale, fibrotorax, bronșiectazia, stare după intervenții chirurgicale la plămâni.	

#### C.2.1.2. Caracteristica procesului de tuberculoză.

<b>Confirmat prin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metoda molecular-genetică (Xpert MTB/Rif etc.).</li> <li>• Microscopia sputei.</li> <li>• Metoda culturală (însămânțare).</li> <li>• Metoda histologică.</li> <li>• Metoda clinico-radiologică.</li> </ul>
<b>Localizarea și extinderea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În plămâni:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ limitată (1-2 segmente);</li> <li>✓ extinsă (3 și mai multe segmente).</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În alte organe ( în funcție de denumirea organului).</li> </ul>
<b>Faza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolutivă (infiltrație, destrucție, diseminare).</li> <li>• Regresivă (resorbție, indurație).</li> <li>• Staționară (fără dinamică radiologică).</li> <li>• Stabilizare.</li> </ul>
<b>Complicații</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoptizie.</li> <li>• Pneumotorax spontan.</li> <li>• Insuficiență pulmonară.</li> <li>• Cord pulmonar.</li> <li>• Atelectazie.</li> <li>• Amiloidoza.</li> <li>• Insuficiența organelor afectate.</li> <li>• Fistule etc.</li> </ul>

### C.2.1.3. Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului de tuberculoză [18]

<b>Caz nou</b>	Pacientul care nu a urmat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.
<b>Recidivă</b>	Pacientul care a urmat anterior tratament antituberculos și a finalizat tratamentul recent cu rezultatul „vindecat” sau „tratament încheiat”, actualmente fiind diagnosticat cu un nou episod de tuberculoză evolutivă.
<b>Retratament după eșec</b>	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” la tratamentul recent.
<b>Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere</b>	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „pierdut din supraveghere” la tratamentul recent.
<b>Altele</b>	Se vor include pacienții care au inițiat tratamentul peste hotare și au venit să-l continue în Republica Moldova (documentat).

### C.2.1.4. Definirea cazului de TB în funcție de depistare.

<b>Cazurile de TB pulmonară</b>	
<b>Caz de tuberculoză depistat precoce</b>	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Complex tuberculos primar fără complicații;</li> <li>✓ Tuberculoză nodulară fără complicații și fără destrucție;</li> <li>✓ Tuberculoză infiltrativă fără complicații și fără destrucție.</li> </ul>
<b>Caz de TB depistat întârziat</b>	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Complex tuberculos primar cu complicații (diseminare, meningită, pleurezie, caverna primară, pneumonie cazeoasă);</li> <li>✓ Tuberculoză nodulară, infiltrativă, diseminată, cu prezența destrucției pulmonare.</li> </ul>



<b>Caz de TB depistat tardiv</b>	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tuberculoză fibrocavitară;</li> <li>✓ Tuberculoză diseminată cu caverne constituite;</li> <li>✓ Forme de tuberculoză cu evoluție acută (pneumonia cazeoasă, tuberculoza miliară, meningita).</li> </ul>
<b>Caz de TB depistat post-mortem</b>	Bolnavii decedați de TB, cu diagnosticul de TB stabilit post-mortem.
<b>Cazurile de tuberculoză extrapulmonară</b>	
<b>Caz de TB depistat precoce</b>	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TB ganglionilor limfatici intratoracici fără complicații;</li> <li>✓ Pleurezie tuberculoasă;</li> <li>✓ Cazuri TB fără modificări funcționale sau morfologice exprimate ale organului afectat.</li> </ul>
<b>Caz de TB depistat întârziat</b>	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TB ganglionilor limfatici intratoracici cu complicații (diseminare, meningită, pleurezie, caverna ganglionară, atelectazie);</li> <li>✓ Pleurezie TB închistată;</li> <li>✓ Cazuri TB cu modificări funcționale sau/și morfologice exprimate ale organului afectat.</li> </ul>
<b>Caz de TB depistat tardiv</b>	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Empiem pleural TB;</li> <li>✓ Cazuri TB cu modificări morfologice severe, ireversibile, ale organului afectat.</li> </ul>
<b>Caz de TB depistat post-mortem</b>	Bolnavii decedați de TB, cu diagnosticul de TB stabilit post-mortem.

### C.2.1.5. Caracteristicile după tipul de rezistență la medicamentele anti-tuberculoase [14, 18].

<b>Caz TB cu monorezistență</b>	Cazul cu tuberculoză care, drept urmare a TSM, are rezistență la un singur medicament antituberculos de linia 1.
<b>Caz de TB cu polirezistență</b>	Cazul cu tuberculoză care, drept urmare a TSM, are rezistență la 2 sau la mai multe medicamente antituberculoase de linia 1 (cu excepția Isoniazidum și Rifampicinum* în combinație).
<b>Caz de TB cu multirezistență (MDR TB)</b>	Cazul cu tuberculoză care, drept urmare a TSM, are rezistență la Isoniazidum și Rifampicinum* în combinație cu sau fără rezistență la alte medicamente.
<b>Caz de TB cu rezistență extinsă (XDR TB)</b>	Cazul cu MDR TB care, drept urmare a TSM, are adițional rezistență la oricare dintre fluoroquinolone și la cel puțin unul dintre preparatele injectabile de linia a 2, utilizate în tratamentul tuberculozei (Capreomycinum*, Kanamycinum*, Amikacinum).
<b>Caz de TB cu rezistență la Rifampicinum (RR)</b>	Cazul cu tuberculoză care are rezistența la Rifampicinum*, confirmată prin metodele genotipice (Xpert), cu sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase.

### C.2.1.6. Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului care inițiază tratamentul pentru MDR-TB [14, 18].

<b>Caz nou</b>	Pacientul care nu a urmat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.
<b>Recidivă</b>	Pacientul care a urmat anterior tratament antituberculos și a finalizat tratamentul recent cu rezultatul „vindecat” sau „tratament încheiat”, actualmente fiind diagnosticat cu un nou episod de tuberculoză evolutivă.
<b>Retratament după eșec din caz nou</b>	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” la primul tratament cu medicamente antituberculoase de linia 1.
<b>Retratament după eșec din retratament</b>	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” pentru retratamentul cel mai recent.
<b>Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere</b>	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „pierdut din supraveghere” la tratamentul recent.
<b>Altele</b>	Se vor include pacienții care au inițiat tratamentul peste hotare și a venit să-l continue în Republica Moldova (documentat).

### C.2.2. Profilaxia tuberculozei.

#### Caseta 1. Direcțiile profilaxiei TB [1, 2, 3, 6, 8, 14, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 36, 39].

- Măsurile de prevenire și de combatere a TB se aplică în complex, pentru întreruperea lanțului transmiterii infecției de la bolnavii cu forme contagioase de TB la populația sănătoasă.
- Sursele de infecție sunt supuse tratamentului cât mai precoce, care capătă astfel și un accentuat caracter preventiv prin neutralizarea acestora.
- Pentru persoanele care au contactat infecția și care prezintă un risc crescut de îmbolnăvire prin TB tratamentul preventiv contribuie la protejarea lor.
- Ansamblul măsurilor profilactice include, de asemenea, ventilarea încăperilor, limitarea contactului cu bolnavul TB în spații închise, măsuri de protecție respiratorie personală etc.
- Profilaxia TB se realizează pe câteva căi, care nu se exclud, ci sunt complementare: profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate), profilaxia specifică (vaccinarea și profilaxia medicamentoasă).

#### C.2.2.1. Profilaxia nespecifică.

##### C.2.2.1.1. Măsuri profilactice în societate.

#### Caseta 2. Principiile măsurilor profilactice TB în societate [1, 3, 8, 36].

- Realizarea măsurilor de reducere a consumului abuziv de alcool, droguri, tutun și a altor deprinderi vicioase.
- Promovarea modului sănătos de viață.
- Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru acordarea de servicii păturilor vulnerabile.

- Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG-uri locale etc.) în măsurile de prevenire a TB.
- Implicarea comunității și autorităților publice locale în acțiuni de informare a populației.

### C.2.2.1.2. Măsuri de igienă personală.

#### Caseta 3. Obiectivele măsurilor de igienă personală la TB [36].

- A preveni infectarea cu MBT a persoanelor sănătoase.
- A preveni evoluția infecției TB latente spre boală TB.
- A limita contactul persoanelor bolnave de TB activă (îndeosebi eliminatorii de bacili) cu oamenii sănătoși, acasă și la serviciu, prin realizarea măsurilor profilactice în societate, a măsurilor antiepidemice și curative în focarele de infecție TB.

#### Caseta 4. Tactica referitoare la contactii cu pacienții de TB [22, 26, 36].

**Contact** - orice persoană care a fost expusă cazului index.

**Caz index** (pacient indice) – caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau în alt loc comparabil, în care alte persoane puteau fi expuse MBT. Un caz index este cazul în jurul căruia este centrată examinarea contactilor (dar nu este neapărat cazul-sursă).

Informațiile suplimentare obținute de la pacientul index trebuie să includă o descriere a domiciliului lor și a altor locuri în care s-ar fi putut produce transmiterea infecției TB. Informația esențială pentru a determina riscul potențial reprezentat de cazul index include:

- rezultatele frotiurilor de spută sau ale altor examinări microbiologice;
- caracteristicile radiologice ale bolii;
- gravitatea, tipul și durata simptomelor (în special tusea);
- prezența unor factori de risc pentru rezistența la medicamente;
- cunoscuta sau presupusa infecție HIV;
- locul în care a avut loc expunerea.

**Contactul poate fi:**

**Contact intradomiciliar** – o persoană care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de o noapte/mai multe nopți sau perioade frecvente/prelungite în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

**Contact apropiat** – o persoană care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de adunare socială, locul de studii, odihnă, muncă, sau facultate, pentru perioade îndelungate în timpul zilei, în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

**Examinarea contactilor este un proces sistematic destinat depistării cazurilor TB nediagnosticsate anterior în rândul contactilor cazului index.**

Identificarea și prioritizarea	Evaluarea clinică
<p>Este un proces sistematic de identificare a contactilor cu risc major de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB.</p> <p>Include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interviul cu cazul index pentru a obține numele și vârsta persoanelor contacte;</li> </ul>	<p>Scopul evaluării clinice este de a diagnostica sau de a exclude TB și, în unele situații, de a identifica și, eventual, de a trata infecția tuberculoasă latentă.</p> <p>Examinarea clinică a persoanelor care au contactat cu pacienți TB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istoricul complet al persoanei;</li> <li>• examenul clinic;</li> <li>• examenul radiologic OCT;</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• evaluarea riscului contactărilor de a avea (prezența simptomelor sugestive pentru TB) sau a dezvolta TB;</li> <li>• bolnavul TB – cazul index trebuie interviuat cât de curând posibil, după stabilirea diagnosticului (în decurs de o săptămână).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IDR la copii 0–18 ani</li> <li>• persoanele identificate cu simptome sugestive pentru TB sunt supuse examinărilor microbiologice (microscopia sputei la BAAR, Xpert MTB/RIF, cultura).</li> <li>• Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor contactărilor intradomiciliari sau apropiați.</li> <li>• Contactăți care au simptome sugestive pentru TB activă trebuie să fie consiliați și testați la HIV, ca parte a evaluării lor clinice.</li> </ul>
<p><b>Notă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ În localitățile cu prevalență înaltă HIV toți contactății intradomiciliari sau apropiați vor fi consiliați și testați la HIV.</li> <li>✓ Persoanele care trăiesc cu HIV, care au contactat cu bolnavi TB și la care, după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB activă, trebuie tratați pentru infecția tuberculoasă latentă.</li> <li>✓ Copiilor contactăți cu bolnavi TB la care, după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB activă, li se prescrie profilaxie medicamentoasă.</li> </ul>	
<p><b>Confidențialitatea și consimțământul:</b></p>	
<p>Păstrarea confidențialității în timpul examinării contactărilor este o provocare din cauza relațiilor sociale dintre și în rândul cazurilor index și al contactărilor lor. Toate persoanele trebuie tratate cu respect și confidențialitatea trebuie păstrată.</p>	
<p><b>Determinarea perioadei infecțioase:</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 luni anterioare inițierii tratamentului.</li> <li>• În cazuri grave - mai mult de 1 an.</li> </ul>	
<p><b>Perioada infecțioasă este considerată închisă după următoarele criterii:</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament eficient (demonstrat prin rezultatele microscopiei directe) mai mult de 2 săptămâni.</li> <li>• Diminuarea simptomelor.</li> <li>• Răspuns microbiologic.</li> </ul>	
<p><b>Persoanele contacte cu prioritate pentru examinare:</b></p>	
<p>Evaluarea clinică a contactărilor intradomiciliari și a contactărilor apropiați cu pacienți cu TB activă trebuie să se realizeze în baza riscului de a avea sau dezvolta TB activă sau pentru potențialele consecințe ale bolii, dacă aceasta se va dezvolta. Prioritatea se acordă următorilor contactăți:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persoanelor de orice vârstă cu simptome sugestive de TB;</li> <li>• Copiilor mai mici de 5 ani;</li> <li>• Persoanelor cu afecțiuni cunoscute sau suspectate imunodeficitare (în special, cei care traiesc cu HIV);</li> <li>• Persoanelor din contact cu anumite cazuri index cu TB MDR sau TB XDR (confirmată sau suspectată).</li> </ul>	
<p><b>Factorii de risc major de infectare cu <i>M. tuberculosis</i>.</b></p> <p><b>Factorii de risc major de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB.</b></p> <p><b>(Vezi factorii de risc mai sus).</b></p>	

### C.2.2.2. Profilaxia medicamentoasă [8, 21, 22, 24].

**Caseta 5. Clasificarea profilaxiei medicamentoase a TB în funcție de categoria de persoane căreia i se adresează:**

**Profilaxie primară** (chimioprofilaxia) – protecția celor neinfecțați, dar expuși contagiiului.

**Profilaxie secundară** (tratamentul infecției tuberculoase latente sau tratamentul preventiv) – prevenirea evoluției infecției TB latente spre TB activă.

**Categoriile de populație care necesită profilaxie medicamentoasă:**

- Adulții și adolescenții care trăiesc cu și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire HIV. Tratamentul trebuie acordat acestor persoane indiferent de gradul lor de imunodeficiență, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate (recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate).
- Tratamentul preventiv se poate administra copiilor cu vârsta  $\geq 5$  ani, adolescenților și adulților, care au contacte intradomiciliare cu persoanele cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, la care sa constatat că nu au TB activă printr-o evaluare clinică adecvată sau în conformitate cu ghidurile naționale (recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută).
- Pacienții care inițiază tratament anti-TNF, pacienții care primesc dializă, pacienții care se pregătesc pentru transplant hematologic sau de organ și pacienții cu silicoză trebuie să fie sistematic testați și tratați pentru infecția tuberculoasă latentă (recomandare puternică, dovezi de calitate scăzută - foarte slabă).

**Notă:**

- ✓ Evaluarea clinică adecvată trebuie să includă evaluarea intensității și a riscului de expunere, riscul pentru dezvoltarea tuberculozei active și / sau constatarea infecției prin testarea infecției tuberculoase latente.
- ✓ Oamenii trebuie testați și tratați pentru infecția tuberculoasă latentă cu respectarea strictă a drepturilor omului și cele mai puternice considerente etice. De exemplu, rezultatele pozitive ale testelor sau tratamentul pentru ITBL nu ar trebui să afecteze statutul de imigrare al unei persoane sau să întârzie posibilitatea de a imigra.

**Tabelul 1. Etapele prealabile inițierii tratamentului preventiv [8, 21, 22, 24].**

**1. De exclus posibilitatea TB active prin:**

- ✓ examen clinic;
- ✓ radiologic;
- ✓ microbiologic.

**Algoritmi pentru a exclude tuberculoza activă:**

- Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV trebuie examinați la TB conform unui algoritm clinic. Cei care nu raportează nici un simptom (tuse, febră, pierdere în greutate sau transpirații nocturne) puțin probabil să aibă TB activă și trebuie să beneficieze de tratament preventiv, indiferent de statul lor de TARV (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată).
- Radiografia toracică poate fi oferită persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc TARV, iar tratamentul preventiv trebuie acordat celor fără schimbări pe clișeu radiologic (recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută).
- Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV care sunt examinați la tuberculoză conform unui algoritm clinic și care raportează oricare dintre simptomele actuale - tuse, febră, pierdere ponderală sau transpirație nocturnă pot avea TB activă și trebuie evaluați pentru TB și alte boli care provoacă astfel de simptome (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată, recomandare actualizată).

**Notă:** Radiografia toracică nu trebuie să fie calificată ca fiind obligatorie pentru inițierea tratamentului preventiv.

**Testarea infecției tuberculoase latente:**

- Pentru testarea ITBL se va utiliza de bază testul cutanat cu tuberculină, la necesitate testul de eliberare a interferon-gamma (Interferon gamma releasing assay-IGRA) (recomandare puternică, dovezi de calitate foarte scăzută).

Nici testul tuberculinic, nici IGRA nu pot fi utilizate pentru a diagnostica boala TB activă și nici pentru confirmarea diagnosticului la adulții suspecți cu TB activă.

- Testarea la ITBL prin testul tuberculinic sau IGRA nu sunt definitive pentru inițierea tratamentului preventiv la persoanele care trăiesc cu HIV sau în contactele intradomiciliare cu copii cu vârsta mai mică de 5 ani (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată).

**2. Evaluarea efectelor secundare posibile:** recomandările de utilizare ale **Isoniazidum (H)** sunt bazate pe comparația dintre riscul afectării hepatice și efectul benefic potențial pentru prevenirea TB boală.

**Se consideră grup cu risc crescut pentru toxicitate hepatică:**

- utilizarea de durată a altor medicamente (Phenytoinum, Carbamazepinum);
- istoric de administrare anterioară de **Isoniazidum** cu efecte secundare: cefalee, amețeli, greață, afecțiuni cronice hepatice;
- neuropatie periferică;
- infecția HIV simptomatică.

**Notă.** Pentru aceste persoane se va monitoriza lunar funcția hepatică.

**3. Evaluarea riscului de noncompliance.**

**Tabelul 2. Principiile tratamentului preventiv [8, 21, 22, 24].**

**Opțiuni de tratament pentru infecția TB latentă.**

- Monoterapia cu Isoniazidum timp de 6 - 9 luni este recomandată pentru tratamentul ITBL atât la adulți, cât și la copii (recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă).
- Rifampicina și Isoniazidum zilnic timp de 3 luni pot fi oferite ca o alternativă la 6 luni de monoterapie cu Isoniazidum ca tratament preventiv atât pentru adulți, cât și pentru copiii (recomandare condiționată, dovezi de calitate moderată).

**Notă:** regimurile care conțin Rifampicinum\* și Rifapentinum\* trebuie prescrise cu precauție persoanelor care trăiesc cu HIV care sunt pe TARV din cauza interacțiunilor medicamentoase potențiale.

- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum trebuie să fie administrat la adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV indiferent de gradul de imunosupresie, istoricul tratamentului antituberculos anterior și sarcină (recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută).

**Notă:**

✓ Utilizarea testului tuberculinic este încurajată ori de câte ori este posibil, dar nu este o indicație obligatorie pentru a iniția tratamentul preventiv.

Regimuri de tratament preventiv	Doză pe kg de greutate corporală
Monoterapie cu Isoniazidum (H), zilnic, timp de 6 sau 9 luni	Adulți - 5 mg Copii - 10 mg (interval 7-15 mg) <b>Doza maximă - 300 mg/zi</b>

<p><b>Isoniazidum plus Rifampicinum*</b> zilnic timp de 3 luni (90 doze)</p>	<p><b>Adulți:</b> Isoniazidum: 5 mg/kg; 300 mg maxim Rifampicinum*: 10 mg/kg; 600 mg maxim <b>Copii:</b> Isoniazidum: 10–20 mg/kg; 300 mg maxim Rifampicinum*: 15-20 mg/kg; 600 mg maxim</p>
<p><b>Isoniazidum plus Rifapentinum</b> săptămânal timp de 3 luni (12 doze)</p>	<p><b>Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani:</b> Isoniazidum: 15 mg/kg rotunjit până la cel mai apropiat 50 sau 100 mg; 900 mg maxim Rifapentinum: 10-14,0 kg = 300 mg 14,1–25,0 kg = 450 mg 25,1-32,0 kg = 600 mg 32,1–49,9 kg = 750 mg ≥50,0 kg = 900 mg maxim <b>Copii cu vârste cuprinse între 2 și 11 ani:</b> Isoniazidum: 25 mg/kg; 900 mg maxim Rifapentinum: vezi mai sus</p>
<p><b>Notă. Rifampicinum*</b> 4 luni zilnic (120 doze) poate fi luată în considerare în cazuri speciale; adulți 10 mg/kg; copii: 15-20 mg/kg; doza maximă: 600 mg Selectarea opțiunilor de tratament de către clinicieni trebuie să ia în considerare caracteristicile beneficiarilor care urmează să primească tratament pentru a se asigura că acesta nu este doar inițiat, ci și finalizat.</p>	
<p><b>Contraindicațiile/Precauțiile tratamentului preventiv cu H vizează</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberculoza activă.</li> <li>• Reacțiile adverse grave la <b>Isoniazidum</b>.</li> <li>• Boala hepatică cronică gravă sau semne clinice de hepatită activă.</li> </ul>
<p><b>Monitorizarea reacțiilor adverse</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riscul reacțiilor adverse în timpul tratamentului preventiv trebuie să fie redus la minimum;</li> <li>• Persoanele care primesc tratament pentru ITBL trebuie monitorizate în mod de rutină și regulat la vizitele lunare la furnizorii de servicii medicale;</li> <li>• Lucrătorul medical trebuie să explice procesul bolii și motivarea tratamentului și să sublinieze importanța completării acestuia;</li> <li>• Persoanele care primesc tratament trebuie îndemnați să contacteze lucrătorii medicali dacă apar simptome între vizite, cum ar fi anorexie, greață, vărsături, disconfort abdominal, oboseală sau slăbiciune persistentă, urină de culoare închisă sau icter;</li> <li>• Dacă la debutul acestor simptome nu poate fi consultat un lucrător medical, pacientul trebuie să întrerupă imediat tratamentul.</li> </ul>
<p><b>Recomandări suplimentare:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asocierea Pyridoxinum (vitamina B<sub>6</sub>).</li> </ul>

**Caseta 6. Prevenirea TB la persoanele din contact cu TB drogrezistentă [20, 34].**

- Contactele cu risc înalt al pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă, bazat pe evaluarea individualizată a riscului și o justificare clinică solidă (recomandare condiționată, dovezi de calitate foarte scăzută).

- Pentru tratamentul ITBL MDR, este sugerat tratamentul de la 6 până la 12 luni cu o fluorochinolona de ultima generație singură sau cu un al doilea medicament, pe baza TSM a izolatului.

**Notă:**

- ✓ Tratamentul preventiv trebuie individualizat după o evaluare atentă a intensității expunerii, a certitudinii cazului index, a informațiilor fiabile privind modelul de rezistență la medicament al cazului index și a evenimentelor adverse potențiale.
- ✓ Tratamentul preventiv trebuie acordat numai persoanelor de contact din familii cu risc înalt (de exemplu, copiii, persoanele care primesc terapie imunosupresoare și persoanele care trăiesc cu HIV).
- ✓ Medicamentele trebuie selectate în funcție de profilul de susceptibilitate a medicamentului din cazul index.
- ✓ Confirmarea infecției tuberculoase este necesară.
- ✓ Observarea clinică strictă și monitorizarea strictă pentru dezvoltarea TB active timp de cel puțin 2 ani este necesară, indiferent de tratament preventiv.
- Se recomandă efectuarea unei evaluări inițiale detaliate a tuturor contactilor apropiați și evaluarea clinică de fiecare dată când apar simptomele sugestive pentru TB.
- Persoanele de toate vârstele care trăiesc cu HIV trebuie evaluate clinic la fiecare șase luni, timp de doi ani de la ultima lor expunere la TB MDR, indiferent dacă ei sunt sau nu sunt simptomatici.
- Dacă se dezvoltă boala TB, tratamentul trebuie inițiat prompt, cu un regim pe baza TSM cazului sursă presupus.

**C.2.2.3. Măsurile aplicate în focarul de TB.**

**Caseta 7. Noțiuni generale despre focarul de TB.**

**Focar de tuberculoză** – locul în care se află sursa de *M.tuberculosis* (persoana sau animalul bolnav de TB), de asemenea, incluzând persoanele din arealul respectiv, în acele limite de spațiu, în care este posibilă apariția cazurilor noi de infectare și îmbolnăvire.

**Tabelul 3. Criteriile de stabilire a pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB.**

<p><b>Criteriile de stabilire a pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eliminarea masivă și permanentă a MBT de către bolnavii de TB.</li> <li>• Condițiile familiale și de trai ale pacientului.</li> <li>• Nivelul de cultură generală și sanitară a pacientului și a persoanelor din jur.</li> </ul>
<p><b>Notă.</b> În baza acestor criterii, focarele de TB se divizează în 3 grupe. În funcție de pericolul epidemiologic, se va realiza volumul și conținutul măsurilor profilactice în focar.</p>	



**Tabelul 4. Clasificarea focarelor de TB.**

<b>I grup</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, precum și: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ prezența în anturaj a copiilor și/sau a gravidelor;</li> <li>✓ condiții sanitaro-igienice precare (spațiu locativ necorespunzător normelor sanitare, cămine, aziluri, orfelinate, spitale și instituții de tip închis) și/sau nerespectarea prescrierilor;</li> <li>✓ pacient HIV pozitiv cu tuberculoză evolutivă;</li> <li>✓ bolnavul cu statut microbiologic necunoscut, la care diagnosticul de TB a fost stabilit post-mortem.</li> </ul> </li> </ul>
<b>II grup</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, în caz de: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ lipsă a copiilor și gravidelor;</li> <li>✓ condiții sanitaro-igienice satisfăcătoare și/sau respectare a prescrierilor;</li> <li>✓ bolnav cu proces pulmonar distructiv fără eliminare de bacili;</li> <li>✓ bolnav cu tuberculoză evolutivă fără eliminare de bacili confirmată, referit la contingentul periclitat.</li> </ul> </li> </ul>
<b>III grup</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolnavii cu tuberculoză evolutivă cu orice localizare, care nu pot fi referiți la primele două grupe.</li> <li>• Tuberculoză la animalele din gospodărie.</li> </ul>

**Caseta 8. Ancheta epidemiologică. Etape, măsuri antiepidemice.**

În focarele din toate cele 3 grupe se efectuează anchetarea epidemiologică primară și elaborarea planului de asanare.

**Ancheta epidemiologică (AE)** – complex de acțiuni menite să stabilească timpul debutului bolii, să determine sursa de infecție, arealul focarului și cercul contactilor posibili, să depisteze precoce cazurile secundare de îmbolnăvire sau de infectare din focar. Efectuarea AE este acțiunea epidemiologică cea mai importantă în focarul de tuberculoză, care are ca scop oprirea transmiterii infecției prin reducerea intervalului dintre depistarea unor cazuri de îmbolnăvire și aplicarea tratamentului antituberculos.

AE este un act colectiv, la care participă medicul ftiziopneumolog, medicul de familie, medicul epidemiolog, care se efectuează la fiecare caz de tuberculoză evolutivă, indiferent de localizarea procesului patologic, deoarece în anturajul lor pot exista bolnavi necunoscuți.

Drept metodologie se utilizează date anamnestice și investigații complexe pentru a stabili arealul focarului, existența altor cazuri de infecție sau de îmbolnăvire în focar, filiațiunea și cronologia acestora.

**Anchetă ascendentă** – ancheta care vizează depistarea sursei care a infectat sau a îmbolnăvit o persoană.

**Anchetă descendentă** – cea care urmărește identificarea persoanelor infectate sau îmbolnăvite de o anumită sursă.

**Etapele anchetei epidemiologice:**

- Stabilirea diagnosticului de tuberculoză activă care determină declanșarea AE (drept bază va servi recepționarea fișei de „Declarație urgentă despre depistarea bolilor infecțioase, intoxicațiilor și toxiinfecțiilor alimentare și profesionale acute, a reacțiilor adverse la administrarea preparatelor imunobiologice” formular 058/e despre depistarea bolnavului cu tuberculoză evolutivă).
- Stabilirea intervalului probabil în care s-a produs infectarea sau îmbolnăvirea.
- Întocmirea listelor nominale cu persoanele care au venit în contact și cu cel care motivează AE. Această listă reflectă zona pe care se întinde ancheta. În funcție de legătura cu bolnavul, contactii sunt: membrii familiei, colegi de la locul de muncă, persoane întâlnite ocazional

etc. La eventuale infecții de la bovine se va ancheta și laptele și produsele din laptele infectat consumat.

- Examinarea tuturor persoanelor înscrise pe lista contactilor, care vor fi investigate în funcție de vârstă: copiii vor fi testați prin IDR, iar adulții vor fi examinați radiologic. Evaluarea rezultatelor examenelor efectuate și formularea concluziilor referitoare la sursă și la cei ce au fost secundar infectați sau îmbolnăviți.
- Ultima etapă constă în supunerea la tratament specific a sursei – bolnavului TB, administrarea profilaxiei medicamentoase contactilor.

**Măsurile care se impun în focarul de TB:**

- lichidarea focarului de infecție prin instituirea tratamentului antituberculos cât mai precoce;
- dezinfectia în focarul de tuberculoză;
- examinarea contactilor;
- diagnosticarea și tratarea tuturor cazurilor de TB depistate prin AE;
- administrarea profilaxiei medicamentoase cu Isoniazidum 10 mg/kgc zilnic, timp de 6 luni, contactilor cu vârsta între 0 și 18 ani;
- oferirea informațiilor de rigoare bolnavului și contactilor prin discuții, broșuri, pliante.

Focarele se scot de la evidența Centrelor de Sănătate Publică: grupa 1 – peste 12 luni (în caz de polirezistență, TB MDR și TB XDR – peste 24 de luni), grupa 2 – peste 6 luni și grupa 3 – peste 6 luni după:

- vindecarea bolnavului sau după tratamentul încheiat;
- plecarea bolnavului cu traiul permanent pe alt teritoriu administrativ;
- decesul bolnavului.

**Supravegherea medicală a contactilor:**

Supravegherea medicală a contactilor se efectuează pe toată perioada tratamentului și după vindecarea, încheierea tratamentului, decesul sau plecarea definitivă a bolnavului din focar, timp de 12 (în caz de polirezistență și TB MDR – timp de 24 de luni), 6 și respectiv 3 luni, în funcție de grupa focarului.

**Caseta 9. Controlul infecției TB [2, 36].**

Prevenirea și controlul tuberculozei constă dintr-o combinație de măsuri menite să reducă la minimum riscul de transmiterea *M. tuberculosis* în rândul populației.

Programul de control al infecției tuberculoase se bazează ierarhic pe măsurile de control al infecției: administrativ, de mediu și protecția respiratorie, care reduc și previn riscul de transmitere și expunere la *M. tuberculosis*.

Fiecare nivel funcționează în diferite direcții în procesul de transmitere a infecției:

- ✓ controlul administrativ reduce riscul de expunere la infecție a personalului medical și a pacienților prin intermediul politicilor și al bunelor practici;
- ✓ controlul de mediu sau ingineresc reduce concentrația particulelor infecțioase în aer, în spațiile unde este posibilă contaminarea aerului;
- ✓ protecția respiratorie protejează personalul medical, în spațiile unde concentrația particulelor infecțioase nu poate fi redusă în mod adecvat, prin intermediul controlului administrativ și de mediu.

**Control administrativ:**

- Trierea persoanelor cu semne și simptome TB, sau cu boală TB, este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali (inclusiv lucrătorii din domeniul sănătății comunitare), persoanele care vizitează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmisie (recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor).

- Se recomandă separarea/izolarea respiratorie a persoanelor cu tuberculoza infecțioasă presupusă sau demonstrată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali sau alte persoane care vizitează unitățile medicale (recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor).
- Se recomandă inițierea rapidă a tratamentului eficient al tuberculozei la persoanele cu boală TB, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmitere (recomandare puternică bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor).
- Igiena respiratorie (inclusiv eticheta tusei) la persoanele cu TB prezumată sau confirmată este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (recomandare fermă bazată pe certitudine scăzută în estimările efectelor).

#### **Control de mediu:**

- Sistemele de lămpi ultraviolete germicide (GUV) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (recomandare condiționată bazată pe certitudine moderată în estimările efectelor).
- Sistemele de ventilație (inclusiv modul natural, mixt, ventilație mecanică și aer recirculat prin filtre de aer cu particule de înaltă eficiență [HEPA]) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane din zone cu un risc ridicat de transmisie (recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor).

#### **Protecție respiratorie:**

În cadrul unui program de protecție respiratorie, se recomandă respiratoare cu particule pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor).

**Notă.** Despre controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente a se vedea în ghidul „Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente” [2].

### **Caseta 10. Controlul infecției TB în comunitate.**

#### **Măsuri administrative:**

- În cadrul evaluării domiciliului unui pacient cu TB, trebuie colectate informații privind numărul de persoane care trăiesc în locuință, numărul de camere etc.
- Testarea la HIV a membrilor familiei este foarte importantă. Membrii familiei care sunt HIV pozitivi și care îngrijesc pacienții cu TB MDR infecțioasă se expun unui risc înalt de îmbolnăvire. Acest fapt trebuie evitat prin informare, prin educare referitoare la măsurile de protecție respiratorie personală.
- Când mamele cu TB infecțioasă sunt cu copiii lor, acest timp comun trebuie petrecut în zone bine ventilate sau în aer liber. Mama trebuie să utilizeze o mască de protecție în timp ce vizitează copilul până în momentul când frotiurile sputei vor devine negative. În cazul când mama este baciliferă, îngrijirea copilului trebuie să se facă de către alți membri ai familiei, dacă este posibil.
- Informați pacientul privind transmiterea TB, măsurile de precauție respiratorie etc.

#### **Măsuri de mediu:**

- În mod ideal, bolnavul trebuie să stea într-o cameră separată de alți membri ai familiei.
- Spațiile comune trebuie să fie bine ventilate (deseori prin menținerea ferestrelor/ușilor deschise tot timpul).

#### **Măsuri de protecție respiratorie:**

- În cazul în care cultura este pozitivă, pacientul trebuie să poarte o mască chirurgicală când vine în contact cu membrii familiei.
- Orice persoană, care contactează cu un bolnav TB bacilifer în spații închise, trebuie să utilizeze respiratorul.
- Măsurile de mediu și de protecție respiratorie trebuie urmate cel puțin până la negativarea sputei pacientului, în mod ideal - până la conversia culturii pentru contacte apropiate.

### **C.2.3. Depistarea tuberculozei (Screening-ul TB) [8, 16, 21, 27, 28].**

#### **Caseta 11. Obiectivele principale în depistarea tuberculozei.**

**Obiectivul principal al depistării (screening-ului) pentru TB activă** constă în asigurarea depistării precoce a TB și în inițierea promptă a tratamentului, cu scopul final de a reduce riscul rezultatelor slabe ale tratamentului, formarea sechelelor și consecințelor sociale și economice negative ale TB, precum și contribuirea la reducerea transmiterii TB.

Screening-ul TB trebuie să respecte principiile etice stabilite pentru screening-ul bolilor infecțioase, precum și drepturile omului, să minimalizeze riscul disconfortului, durerii, stigmatizării și discriminării.

#### **Depistarea pasivă a TB (screening-ul simptomaticilor)**

Depistarea pasivă a TB este o examinare sistematică cu identificarea persoanelor cu simptome sugestive pentru TB, care se face sistematic pentru toate persoanele care solicită asistență într-o instituție medicală.

**Depistarea pasivă a TB implică:** (1) persoana cu TB activă care se confruntă cu simptome pe care le recunoaște ca fiind grave; (2) persoana care se prezintă de sine stătător la o instituție medicală; (3) lucrătorul medical care observă atent persoana cu simptome sugestive pentru TB; și (4) utilizarea cu succes a algoritmului de diagnostic deplin cu sensibilitate și specificitate suficientă.

#### **Depistarea activă a TB (screening-ul sistematic):**

Screening-ul sistematic pentru TB activă (depistarea activă a TB) este definit ca identificarea sistematică a persoanelor cu suspiciune de TB activă, într-un grup-țintă predeterminat, cu ajutorul testelor, examinărilor sau altor proceduri care pot fi aplicate rapid. Testele de screening, examinările sau alte proceduri vor distinge în mod eficient persoanele cu suspecție pentru TB activă. Confirmarea diagnosticului la suspecții de TB activă va necesita utilizarea testelor de diagnostic și evaluărilor clinice suplimentare.

Grupul de risc este orice grup de persoane în care prevalența sau incidența TB este semnificativ mai mare decât în populația generală.

#### **Caseta 12. Grupele persoanelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, care vor supuse anual, obligatoriu, examinării prin radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională), sunt:**

- Persoanele care au contactat cu pacienții de tuberculoză pulmonară (adulții și copiii), depistate în cadrul anchetei epidemiologice.
- Persoanele care au suportat tuberculoza în trecut (în ultimii 5 ani) și au sechele posttuberculoase.

- Persoanele cu infecția HIV/SIDA.
  - Persoanele cu imunitate compromisă, care efectuează tratament imunosupresiv, tratament biologic.
  - Persoanele care suferă de diabet zaharat.
  - Pacienții cu afecțiuni psihice din colectivități (în caz de internare).
  - Persoanele aflate în locuri de detenție, precum și personalul angajat.
  - Migranții interni și externi.
  - Persoanele fără loc stabil de trai.
  - Personalul echipelor de asistență medicală de urgență.
  - Personalul instituțiilor specializate ftziopneumologice.
- În dependență de situația epidemiologică din teritoriu, conducătorii instituțiilor vor reorganiza și vor ajusta grupele cu risc și vigilență sporită pentru tuberculoză prin examinări „țintite”, în conformitate cu solicitarea specialiștilor.

**Casetă 13. Persoanele care necesită vigilență sporită privind tuberculoza, care vor fi supuse anual, la prezența simptomelor sugestive pentru tuberculoză, radiografiei pulmonare standard.**

<b>Persoanele expuse factorilor sociali de risc din categoriile social-defavorizate.</b>	Șomerii, inclusiv zilierii, persoanele cu venituri mici.
<b>Persoanele expuse factorilor medico-biologici de risc.</b>	Persoanele cu maladii pulmonare cronice nespecifice și fumătorii activi.
	Persoanele cu un consum abuziv de alcool și consumatorii de droguri.
	Persoanele cu insuficiență renală cronică.
	Persoanele cu gastrectomie sau by-pass jejunoileal.
	Gravidele cu simptome sugestive pentru TB
Lăuzele cu simptome sugestive pentru TB	
<b>Persoanele plasate și personalul angajat în instituțiile cu regim închis și semiînchis.</b>	Aziluri, instituții de îngrijiri paliative, centre de plasament, instituțiile specializate

**Studentii colegiilor medicale, ai universității de medicină, rezidenții, secundariții clinici ai universității de medicină.**

**Personalul instituțiilor medicale.**

**Asistenții sociali.**

**Notă.** Persoanele care necesită vigilență sporită privind tuberculoza vor fi supuse anual evaluărilor clinice privind prezența simptomelor sugestive pentru tuberculoză. În cazurile când în urma evaluării clinice au fost depistate simptomele sugestive pentru tuberculoză, va fi efectuată radiografia pulmonară standard. Persoanele cu modificări radiologice sugestive pentru tuberculoză vor fi evaluate pentru TB.

**Screening-ul sistematic** pentru TB activă se va efectua anual persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de TB și celor din categoriile periclitante (personalul din sectoare speciale, cu risc de transmitere a tuberculozei).

**Personalul din sectoare speciale, cu risc de transmitere a tuberculozei (categorii pereclitante):**

- Personalul din instituțiile medico-sanitare:
  - ✓ personalul medical din secții de nou-născuți, spitale (secții) de pediatrie;
  - ✓ personalul medical din centrele de reabilitare și recuperare/plasament pentru copii.
- Personalul din instituțiile de învățământ:
  - ✓ personalul din instituțiile de educație antepreșcolară și învățământ preșcolar;
  - ✓ personalul din instituțiile de învățământ primar.

**Caseta 14. Screening-ul sistematic pentru TB activă include:**

- Istoricul complet al persoanei;
- Examenul clinic;
- Radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională).

**Notă.** Radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională) persoanelor din categoriile pereclitante se efectuează la angajare și anual – în cadrul examenelor medicale, conform indicațiilor medicale.

**C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză [1, 3, 4, 6, 11, 12, 13, 14, 33, 38, 41].**

**Caseta 15. Procedurile de diagnostic în TB P.**

- Datele anamnestice.
- Examinarea clinică.
- Examinarea sputei la M. tuberculosis (Xpert MTB/RIF, microscopia, metoda culturală, metodele molecular genetice).
- Examenul radiologic OCT (TS, CT la indicații clinice).
- Consilierea și testarea la marcherii la HIV.

**Caseta 16. Minimumul de examinări pentru precizarea diagnosticului în cazuri de:**

- **Tuberculoză osteoarticulară:**
  - ✓ Examen radiologic al articulației sau zonei afectate a coloanei vertebrale în 2 incidente; tomografia articulației.
  - ✓ Puncția articulației cu examinarea lichidului sinovial la MBT (prin microscopie, cultură și metode molecular-genetice), examinarea citologică, histologică, flora nespecifică.
  - ✓ Examinarea histologică și bacteriologică la MBT a materialului suspect și postoperatoriu.
  - ✓ Examen radiologic OCT.
  - ✓ TS și HRCT a coloanei vertebrale și articulațiilor mari.
  - ✓ Fistulografia.
  - ✓ IDR.
- **Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici și mezenteriali:**
  - ✓ Puncția ganglionilor limfatici periferici cu examinarea materialului la MBT (microscopie, cultură, metode molecular-genetice) și examinarea citologică.
  - ✓ Biopsia ganglionilor limfatici periferici cu examinarea histologică și bacteriologică la MBT.
  - ✓ Examen radiologic OCT.
  - ✓ Laparoscopia.
  - ✓ Examenul radiologic abdomenului.
  - ✓ Puncția cavității abdominale cu examinarea lichidului (clinico-biochimică, microscopică, culturală și citologică).

- ✓ IDR.
- **Tuberculoza sistemului urinar:**
  - ✓ Analiza generală a urinei.
  - ✓ Probele Neciporencu, Zemnițchi.
  - ✓ Urea și creatinina serică.
  - ✓ Examenul urinei la MBT (cultură, metode molecular genetice).
  - ✓ Ultrasonografia.
  - ✓ Urografia, examenul radiologic al organelor bazinului mic.
  - ✓ Examen radiologic al abdomenului.
  - ✓ Examen radiologic OCT (TS și HRCT la indicații clinice).
  - ✓ Cistoscoopia.
  - ✓ IDR.
- **Tuberculoza genitală:**

**La femei (consultația se va efectua în a 2-a jumătate a ciclului menstrual, optimal – cu o săptămână până la menstră).**

  - ✓ Examenul specimenelor respective la MBT (cultură și metode molecular-genetice).
  - ✓ Ultrasonografia organelor genitale.
  - ✓ Examenul radiologic OCT.
  - ✓ Histerosalpingografia.
  - ✓ Examenul histologic și bacteriologic la MBT al materialului postoperator (în caz de intervenție).
  - ✓ IDR.

**La bărbați:**

  - ✓ Examenul materialului diagnostic (ejaculat, secret prostatic, eliminărilor din fistulă) la MBT (cultură, metode molecular-genetice).
  - ✓ Ultrasonografia scrotului și prostatei.
  - ✓ Examenul radiologic al organelor bazinului mic.
  - ✓ Examenul histologic și bacteriologic la MBT al materialului postoperator (în caz de intervenție).
  - ✓ Examenul radiologic OCT.
  - ✓ IDR.
- **Tuberculoza ocular:**
  - ✓ Examenul specimenelor respective la MBT (cultură și metode molecular-genetice).
  - ✓ Consultația oftalmologului.
  - ✓ Determinarea funcției vizuale (determinarea acuității vizuale și a câmpului vizual).
  - ✓ Determinarea tensiunii intraoculare.
  - ✓ Examinarea biomicroscopică.
  - ✓ Examenul radiologic OCT.
  - ✓ IDR.
- **Tuberculoza pielii:**
  - ✓ Examenul microbiologic al specimenelor respective la MBT.
  - ✓ Biopsia pielii și marginii plăgii cu examinarea histologică și bacteriologică la MBT.
  - ✓ Examenul radiologic OCT.
  - ✓ IDR.
- **Tuberculoza abdominală:**
  - ✓ Examenul microbiologic al specimenelor respective la MBT.
  - ✓ Ultrasonografia abdomenului.
  - ✓ Examenul radiologic al abdomenului.
  - ✓ Colonoscopia.
  - ✓ Fibrogastroduodenoscopia.
  - ✓ Laparoscopia.

- ✓ Examenul histologic și bacteriologic la MBT al materialului postoperator (în caz de intervenție).
- ✓ Examenul radiologic OCT (HRCT cu contrast la indicații clinice).
- ✓ IDR.
- **Tuberculoza Sistemului Nervos Central:**
  - ✓ HRCT cerebral, inclusiv cu contrast la indicații clinice.
  - ✓ Consultația neurologului.
  - ✓ Consultația oftalmologului (retinoscopie).
  - ✓ IDR.
  - ✓ Examenul radiologic OCT.
  - ✓ Puncția lombară și examinarea lichidului cefalorahidian cu determinarea tensiunii, examinarea clinico-biochimică și microbiologică (microscopie, cultură și metode molecular-genetice).
  - ✓ RMN (la necesitate).

**Notă.** În toate cazurile se va efectua consilierea și testarea la markerii HIV. Pentru specialiștii consultanți din asistența medicală specializată de ambulatoriu se propune minimumul de examinări pentru bolnavii cu patologie cronică sau în cazul lipsei efectului pozitiv după administrarea tratamentului nespecific.

#### C.2.4.1. Anamneza.

##### Caseta 17. Recomandări pentru culegerea anamnezei [1, 3, 4, 6, 11, 13].

###### **Debutul bolii.**

Debutul bolii este variabil, frecvent asimptomatic (20-40%) cu semne exclusiv radiologice, la depistare ocazională precum și debut acut (30-40%) cu hemoptizie (mai frecvent expectorații hemoptoice, până la hemoragii pulmonare) sau cu o simptomatologie ce mimează alte afecțiuni respiratorii acute: debut pseudogripal, pseudopneumonic, pleuretic, pneumotorax spontan.

Mai frecvent (aprox. 40%) debutul este insidios, lent progresiv, cu tuse minimală la debut, seacă sau slab productivă, cu spută mucoasă, apoi mucopurulentă.

###### **Simptomele TB:**

Simptomele sunt prezente în peste 90% din cazurile netratate sau cu depistare tardivă. Ele constau în sindrom de intoxicație și sindrom bronho-pulmonar:

- **Sindromul de intoxicație** (sindromul de impregnație bacilară) – subfebrilitatea cu caracter intermitent (37–38°C), astenie, inapetență, scădere în greutate inexplicabilă, transpirații predominant nocturne, insomnie, nervozitate, disconfort subiectiv etc.
- **Sindrom bronho-pulmonar:**
  - ✓ **Tusea** este cel mai frecvent simptom al tuberculozei. Tusea persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, inițial seacă, ulterior devenind în câteva săptămâni productivă cu spută mucoasă, mucopurulentă sau purulentă, hemoptizie (spută hemoptoică sau hemoptizie patentă).
  - ✓ **Sputa** (identificarea caracterului și volumului este obligatoriu). În majoritatea cazurilor se constată în formele distructive de TB pulmonară. Cantitatea expectorată oscilează de la cantități neînsemnate până la 200–300 ml, cu caracter seros sau purulent, câteodată fetid.
  - ✓ **Dispneea** – indicele frecvent în TB P: (progresivă; permanentă (în fiecare zi); variază de la o senzație ușoară în timpul eforturilor fizice marcate până la insuficiență respiratorie severă în repaus; se intensifică la efort fizic, infecții respiratorii; survine câteodată din primele zile după apariția tusei).



- ✓ **Durerea toracică** cu caracter pleuritic apare uneori la pacienți cu leziuni parenchimotoase subpleurale, dar mai poate fi o consecință a suprasolicitării musculare datorate tusei persistente. Junghiul toracic este o durere vie, localizată, acută și superficială, exagerată de tuse și de respirație profundă. Se întâlnește cu rezistență în pleurite, pleurezii, congestii pulmonare, etc. O durere vie, atroce, care imobilizează toracele și oprește respirația, însoțită de stare de colaps, răspândită în pneumotoraxul spontan și în embolia pulmonară.
- ✓ **Hemoptizia** – expectorație cu striuri de sânge în spută.

**Hemoragia pulmonară** reprezintă eliminarea pe gură a unei cantități de sânge roșu, aerat, proaspăt, care provine din arborele traheobronșic și/sau parenchimul pulmonar în cursul efortului de tuse. În timpul hemoragiei pulmonare bolnavul este palid, anxios, prezintă transpirații reci, dispnee, tahipnee și uneori chiar lipotimie. Pulsul este frecvent tahicardic, iar valoarea tensiunii arteriale variază în funcție de cantitatea hemoragiei pulmonare.

**Notă.** Sputa purulentă și/sau majorarea cantității ei pe parcurs sugerează progresarea TB P. Asocierea hemoptiziei sau hemoragiei indică necesitatea diagnosticului diferențial cu: CP, boala bronșiectatică.

#### C.2.4.2. Examenul obiectiv.

##### Caseta 18. Examenul obiectiv în TB [1, 3, 4, 6, 11, 13].

Datele obiective în formele tuberculozei incipiente sunt sărace, nu urmează întotdeauna aspectul radiologic. În cazurile tardive, depistate cu leziuni extinse, valoarea diagnostică a examenului fizic crește.

##### Inspekția generală:

- ✓ paliditate a tegumentelor;
- ✓ subnutriție;
- ✓ poziția forțată este un indicator al evoluției severe a TB.

##### Cutia toracică:

- ✓ participarea asimetrică a hemitoracelor în actul respirator;
- ✓ amplituda redusă a cutiei toracice în actul respirator;
- ✓ implicarea activă a mușchilor respiratorii auxiliari în actul respirator.

##### Percutor:

- ✓ sonoritate pulmonară diminuată;
- ✓ submatitate, iar în cazul pleureziei – matitate;
- ✓ limitele inferioare ale ariilor pulmonare deplasate în jos;
- ✓ excursie respiratorie pulmonară diminuată, frecvent asimetrică.

##### Auscultativ:

- ✓ atenuarea murmurului vezicular deasupra proiecției porțiunii pulmonare afectate;
- ✓ respirație bronșială;
- ✓ raluri subcrepitante evidențiate după tuse pe un spațiu limitat (regiunile interscapulovertebrale, suprascapulară, supra- și subclaviculare, axilară – „zonele de alarmă”);
- ✓ în cazul prezenței unei caverne mari poate fi: hipersonoritate, timpanită, suflu amforic.

**Notă.** În majoritatea cazurilor de TB P se constată o discrepanță accentuată între datele auscultative sarace sau lipsa lor și caracterul masiv al afecțiunilor pulmonare la examenul radiologic OCT.

**Tabelul 5. Caracteristicile formelor TB extrapulmonare.**

Formele clinice	Semnele clinice și radiologice	Examenul histologic Analiza lichidului	Examenul microbiologic
<p><b>Pleurezia tuberculoasă</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cea mai frecventă localizare extrapulmonară a tuberculozei.</li> <li>• Pleurezia tuberculoasă, de regulă, este unilaterală.</li> <li>• Apare mai frecvent la adolescenți și adulți tineri.</li> <li>• Debutul afecțiunii este, de obicei, acut, eventual cu prodrome (impregnație bacilară), poate fi însă și insidios în unele cazuri.</li> <li>• Mai frecvent apare un junghi toracic, care poate iradia în regiunea omoplatului, cu agravare în timpul tusei și inspirului.</li> <li>• Examinarea fizică evidențiază un hemitorace hipo - sau imobil, eventual dilatat, cu matitate sau submatitate la percuție și diminuarea sau absența murmurului vezicular la auscultație.</li> <li>• Rx pulmonară arată o opacitate pleurală, cu limita superioară concavă în sus. Existența unui revărsat lichidian mic poate fi vizualizată cel mai adesea numai pe imaginea de profil, când lichidul refuzat către sinusul costo-frenic posterior realizează o opacitate sub formă de menisc concav în sus, mobil cu respirația.</li> <li>• Ecografia poate distinge între epansamentele lichide și cele solide, poate diagnostica pleureziile închistate și permite ghidarea puncției pleurale.</li> <li>• HRCT-ul poate distinge între empiem și abces pulmonar, precizează leziunile pulmonare asociate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cel mai bun randament diagnostic pentru TB pleurală îl au puncția pleurală cu analiza lichidului pleural și toracosopia cu prelevări bioptice.</li> <li>• Biopsiile pleurale efectuate în cursul stadiului acut de boală, evidențiază granulații miliariforme, repartizate uniform pe toată pleura, ce conțin limfocite și celule epitelioide gigante.</li> <li>• Lichidul pleural este un exsudat, conținând mai mult de 3g proteine/dl.</li> <li>• Conținutul glucozei în lichidului pleural este scăzut (glicopleurie între 0,40-0,90 g/l).</li> <li>• LDH 700 UI/l.</li> <li>• LDH pleural/ LDH seric &gt; 0,6.</li> <li>• Raportul lizozim pleural /lizozim plasmatic peste 2 diferențiază pleurezia neoplazică de cea tuberculoasă.</li> <li>• ADA &gt; 40 U/l.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Culturile pozitive din lichidul pleural nu depășesc 10%.</li> <li>• Microscopia la BAAR mai frecvent este negativă.</li> <li>• Xpert MTB/RIF a lichidului pleural are sensibilitatea moderată.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citoza este de 1000-2000 celule/mm<sup>3</sup> din care peste 80% sunt limfocite.</li> </ul>	
<b>TB ganglionilor limfatici (limfadenita tuberculoasă)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debutează cu o tumefiere nedureroasă a ganglionilor limfatici, cel mai frecvent în regiunea cervicală (scrofuloza) și supraclaviculară.</li> <li>• Ganglionii limfatici sunt discret măriți la începutul bolii, dar se pot inflama și pot prezenta un traiect fistulos prin care se drenează cazeum.</li> <li>• Apariția simptomelor sistemice este mai rară.</li> <li>• Mai frecvent, la pacienții infectați cu HIV,</li> <li>• Afectarea pulmonară concomitentă putând fi prezentă sau absentă.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul histologic indică leziuni granulomatoase. La pacienții infectați cu HIV nu se evidențiază, de obicei, granuloame.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul este stabilit prin puncție aspirativă sau biopsie chirurgicală.</li> <li>• BAAR sunt vizualizați în până la 50% din cazuri, culturile sunt pozitive în 70% până la 80% din cazuri.</li> </ul>
<b>Tuberculoza vertebrală (morbil Pott sau spondilită tuberculoasă)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implică frecvent doi sau mai mulți corpi vertebrali adiacenți.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> La copii localizarea cea mai frecventă este la nivelul coloanei vertebrale toracice superioare, la adulți sunt afectate, de obicei, vertebrele toracice inferioare și lombare superioare.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leziunea pornește de la unghiul anterosuperior sau inferior al corpului vertebral, cuprinde corpul vertebral adiacent, distrugând și discul intervertebral.</li> <li>• În fazele avansate ale bolii, colapsul corpilor vertebrali determină apariția cifozei (<i>gibbus</i>).</li> <li>• Se mai poate constitui un abces paravertebral „rece”. La nivelul coloanei vertebrale superioare, abcesul se poate difuza până la nivelul peretelui toracic, fiind perceput ca o tumoare, iar la nivelul coloanei vertebrale inferioare, poate ajunge la ligamentele inghinale sau se poate manifesta ca un</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puncția aspirativă a abcesului sau biopsia osoasă confirmă etiologia tuberculoasă, deoarece culturile sunt, de obicei, pozitive și modificările histologice sunt foarte caracteristice.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frotiurile, cultura sau testele molecular-genetice sunt, de obicei, pozitive.</li> </ul>

	<p>abces de psoas. HRCT relevă leziunea caracteristică și sugerează etiologia acesteia, deși diagnosticul diferențial include alte infecții și tumori.</p>		
<p><b>Tuberculoza osteoarticulară</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunt afectate cel mai frecvent articulațiile solicitate gravitațional (intervertebrale, coxofemorale și tibiofemorale – în această ordine).</li> <li>• Cel mai frecvent se prezintă ca o monoartrită de intensitate, asemănătoare cu monoartrita reumatismală, dar semnele generale sunt de impregnare bacilară.</li> <li>• Durerea este cel mai frecvent moderată, calmată de repaus; impotență funcțională prin durere și contractură musculară; dificultăți la mers și mers șchiopătat în artritele membrelor; mobilitate articulară diminuată.</li> <li>• Semne radiologice: flu al contururilor, mai ales la copil; semne de distrucție cartilaginoasă și osoasă.</li> <li>• În stadii avansate: distrucții cartilaginoase complete; distrucții osoase foarte importante; ligamente relaxate; extremitățile osoase sunt subluxate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lichid sinovial inflamator (tulbure, numărul de leucocite crescut).</li> <li>• Examenul histopatologic evidentiază granulomul tuberculos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic și cultural pot fi pozitive.</li> <li>• Testele molecular-genetice din aspiratul lichidului sinovial.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> Sensibilitatea acestor teste în biopsia țesuturilor sinoviale este mai mare.</p>
<p><b>Tuberculoza sistemului nervos central (meningita tuberculoasă și tuberculomul)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistată cel mai frecvent la copiii mici, dar e răspândită și la adulți, mai ales la cei infectați cu HIV.</li> <li>• Evoluție progresivă. Debutează prin subfebrilitate, astenie, anorexie, transpirații nocturne cu instalarea treptată a cefaleei, grețuri, vome. Semne meningiene la debut discrete. Implicarea în procesul patologic al nervilor cranieni: II, VII,</li> </ul>	<p>Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un număr mare de celule 200 – 700 (de obicei, cu predominanța limfocitelor, dar frecvent cu o predominanță a neutrofilelor în faza inițială);</li> <li>• o concentrație a proteinelor de 1-4 g/l (100-400 mg/dl);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BAAR sunt vizualizați pe froțiul direct efectuat din sedimentul LCR în doar 20% din cazuri, dar punctiile lombare repetate cresc frecvența identificării.</li> </ul>

	<p>VIII. Dezvoltarea hidrocefalei. Se dezvoltă vasculită cu ocluzii arteriale sau venoase.</p> <p><b>Notă.</b> În mod caracteristic, afecțiunea are o evoluție de una sau două săptămâni – o evoluție mai lungă decât cea a meningitei bacteriene.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aspecte imagistice ale meningitei TB: infiltrarea cisternelor de la bază (apare în primele luni ale bolii, determină o priză de contrast intensă și omogenă a cisternelor de la bază, extinsă la nivelul scizurilor silviene și a șanțurilor corticale).</li> <li>Aspecte imagistice ale tuberculomului: se prezintă ca o leziune corticală sau subcorticală, unic sau multiplu, rotund sau polilobat, cu aspect de ciorchine de strugure, spontan izo discret hiperdens, rar calcificat, cu priză de contrast nodulară sau inelară, înconjurat de edem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o concentrație scăzută a glucozei și clorurilor;</li> <li>reacția Pandy pozitivă;</li> <li>formarea pânzei de fibrină – „pânză de păianjen”.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Culturile din LCR sunt diagnostice în până la 80% din cazuri.</li> <li>Testele molecular-genetice pot fi pozitive.</li> </ul>
<p><b>Tuberculoza genito-urinară</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tuberculoza genitală este diagnosticată mai frecvent la femei decât la bărbați. La femei ea afectează trompele uterine și endometrul și poate induce infertilitate, dureri pelvine și tulburări menstruale.</li> <li>Predomină simptomele locale.</li> <li>Manifestări frecvente: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ polakiuria;</li> <li>✓ disuria;</li> <li>✓ hematuria;</li> <li>✓ durerea în flanc.</li> </ul> </li> </ul> <p>Totuși, pacienții pot fi asimptomatici, iar boala poate fi descoperită doar după ce s-au constituit leziuni distructive severe ale rinichilor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Urografia i/v este utilă pentru diagnostic.</li> </ul>	<p>Sumarul de urină este patologic în 90% din cazuri, evidențiindu-se piurie și hematurie. Demonstrarea unei piurii cu uroculturi negative și urină acidă crește suspiciunea de tuberculoză.</p>	<p>Culturile efectuate din 3 probe matinale de urină furnizează un diagnostic definitiv în aproape 90% din cazuri.</p>

<p><b>Tuberculoza abdominală</b></p>	<p>Forma comună este TB peritoneală și a nodurilor limfatici, urmată de localizările în intestinul subțire și cec.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestări frecvente la debut: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ durere abdominală, uneori similară celei asociate cu apendicita;</li> <li>✓ diaree;</li> <li>✓ constipație;</li> <li>✓ hematochezie;</li> <li>✓ palpare a unei formațiuni abdominale.</li> </ul> </li> <li>În afectarea peretelui intestinal: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ febră;</li> <li>✓ scădere ponderală;</li> <li>✓ transpirații nocturne.</li> </ul> </li> <li>• Ulcerațiile și fistulele pot simula boala Crohn.</li> <li>• Fistulele anale trebuie să conducă la o evaluare în vederea detectării tuberculozei rectale.</li> <li>• Prezența durerilor abdominale nespecifice, a febrei și ascitei trebuie să crească suspiciunea de peritonită tuberculoasă.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> CT poate avea prezentări variate, dar prezintă implicarea difuză și mărirea ganglionilor limfatici.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Având în vedere că în majoritatea cazurilor se impune tratamentul chirurgical, diagnosticul poate fi stabilit prin examen histologic și prin realizarea de culturi din probele prelevate intraoperator.</li> <li>• Laparoscopia sau laparotomia prezintă implicarea peritoneală difuză.</li> <li>• Lichidul peritoneal exudativ: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ gradientul de albumină ascita/ser de &lt;1,1 g/dl;</li> <li>✓ concentrație scăzută de glucoză și LDH;</li> <li>✓ predominarea limfocitelor;</li> <li>✓ adenozin-dezaminază (ADA) crescută.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultura și testele molecular-genetice ale biopsatelor peritoneale sunt deseori pozitive.</li> <li>• Cultura și testele molecular-genetice ale lichidului peritoneal sunt adesea negative.</li> </ul>
<p><b>Tuberculoza pericardică, pericardita tuberculoasă</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apare frecvent la pacienții infectați cu HIV.</li> <li>• Debutul poate fi subacut, uneori acut cu febră, durere retrosternală, zgomote cardiace asurzite și frecătură pericardică.</li> <li>• În multe cazuri se poate acumula, eventual, un revărsat, simptomele cardiovasculare și semnele de tamponadă cardiacă manifestându-se în cele din urmă.</li> <li>• Revărsatul hemoragic este frecvent.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revărsatul, evidențiat pe radiografia toracică, este de natură exsudativă și are un număr mare de leucocite (predominant mononucleare): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ proteine lichid/proteine ser &gt;0,5;</li> <li>✓ LDH lichid/LDH ser &gt;0,6;</li> <li>✓ glucoza scăzută față de cea din ser;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Culturile efectuate din lichid relevă prezența <i>M. tuberculosis</i> în aproximativ 30% din cazuri, pe când biopsia are rezultate superioare.</li> <li>• Prin PCR se poate identifica rapid ADN-ul <i>M. tuberculosis</i> din doar 1 μl de lichid pericardic.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul radiografic, completat de cel ecocardiografic pune în evidență o cantitate mare de lichid în cavitatea pericardică. Radiologic: arcuri estompate, cord în carafa (&gt;200 ml).</li> <li>• Ecocardiografia determină: prezența de lichid = spațiu fără ecou între pericard și endocard; cantitatea de lichid și pericardul îngroșat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ adenzin-deaminază (ADA) crescută.</li> <li>• O valoare de 200 pg/l a IFN-<math>\gamma</math> are sensibilitate și specificitate de 100% în diagnosticul pericarditei tuberculoase.</li> <li>• Examenul histopatologic din fragmente bioptice de pericard, cu prezența granuloamelor, pozitiv la circa 70% din cazuri.</li> </ul>	
--	--	---	--

### C.2.4.3. Investigații paraclinice.

Tabelul 6. Investigațiile paraclinice necesare pacientului cu TB în funcție de nivelul acordării asistenței medicale.

Investigații paraclinice	Semne sugestive pentru TB	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
<b>Examenul radiologic OCT</b>	Prezența: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ infiltrației;</li> <li>✓ semnelor distructive ale țesutului pulmonar;</li> <li>✓ GL intratoracici majorați;</li> <li>✓ tuberculomului;</li> <li>✓ semnelor de pleurezie;</li> <li>✓ fibrozei pulmonare, etc.</li> </ul>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>Examenul radiologic al diverselor segmente ale aparatului locomotor (coloanei vertebrale, articulațiilor, oaselor)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ semnelor de destrucție;</li> <li>✓ osteoporoze;</li> <li>✓ artrită.</li> </ul>	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>Examenul radiologic al organelor abdominale sau genito-urinare cu contrast</b>	Semne sugestive pentru procese inflamatorii cu/sau fără destrucție.	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>O</b>

<p><b>Analiza sputei sau a altor probe biologice la BAAR prin microscopie (cel puțin 2 probe) si Xpert.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În evoluția clasică – sputa la BAAR pozitivă, si/sau XpertMTB/RIF pozitiv.</li> <li>• Coinfecția TB/HIV – sputa la BAAR si/sau XpertMTB/RIF pozitiv.</li> <li>• TB MDR – sputa pozitivă prin XpertMTB/RIF REZ.</li> <li>• În TB EP – probe biologice la BAAR și/sau XpertMTB/RIF pozitive.</li> </ul>	-	O	O
<p><b>Analiza sputei sau altor probe biologice la <i>M.tuberculosis</i>, metoda culturală cu TSM și metode molecular-genetice.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistarea <i>M.tuberculosis</i> în probe native biologice.</li> <li>• TB MDR – rezultat spută XpertMTB/RIF REZ și/sau TSM prin cultură- RIF&amp;INH REZ.</li> </ul>	-	O	O
<p><b>HRCT</b> este indicată în cazul:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesității diagnosticului diferențiat;</li> <li>• Aprecierii necesității tratamentului chirurgical;</li> <li>• Suspecției TB P, TB EP sau TB generalizate;</li> <li>• Statut HIV pozitiv al suspectului.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semne de procese infiltrative, diseminate sau distructive în țesutul pulmonar.</li> <li>• Mărirea GL intratoracici.</li> <li>• Semne de pleurezie.</li> <li>• Semne de leziuni ale aparatului locomotor, ale tractului digestiv, ale sistemului genito-urinar, ale sistemului nervos.</li> </ul>	R	O	O
<p><b>FBSD</b> se efectuează pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vizualizarea și aprecierea stării mucoasei bronșice;</li> <li>• Prelevarea de probe pentru examinarea ulterioară: citologică, microbiologică, micologică;</li> <li>• Biopsia mucoasei bronșiale;</li> <li>• Efectuarea lavajului bronșial;</li> <li>• Diagnosticul diferențial cu alte patologii;</li> </ul>	<p><b>FBSD</b> identifică extinderea (difuză sau parțială) și gradul procesului inflamator:</p> <p><b>Gradul I</b> – mucoasa bronșică roză-pal, acoperită cu mucus, nu sângerează, submucos se vizualizează desenul vascular evidențiat;</p> <p><b>Gradul II</b> – mucoasa bronșică hiperemiată, îngroșată, sângerează, este acoperită de secret purulent sau mucopurulent;</p> <p><b>Gradul III</b> – mucoasa bronșică și a traheei este îngroșată, violacee, sângerează ușor, este acoperită parțial, iar unele bronșii sunt pline de conținut purulent.</p>	R	O	O



• Tratamentul unor complicații.				
<b>Hemoleucograma, PCR</b> permite aprecierea activității procesului patologic inflamator , evidențiază prezența sindromului policitemic.	<b>Modificările în hemoleucogramă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ht &gt;47% la femei și &gt;52% la bărbați reflectă o hipoxemie cronică; anemie, indicii inflamatori mariti</li> <li>• leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga;</li> <li>• limfocitoză;</li> <li>• majorarea nivelului VSH în TB activă;</li> <li>• sindrom policitemic (creșterea numărului de eritrocite; viscozității sanguine, majorarea nivelului hemoglobinei și hematocritului, diminuarea VSH).</li> </ul>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>Examenul biochimic al sângelui</b> se efectuează pentru identificarea comorbidităților și/sau a gradului afectării țesutului hepatic și glicemia.	Nivelul majorat al transaminazelor, proteinei C-reactive, glucozei etc.	-	<b>R</b>	<b>O</b>
<b>Coagulograma</b> se efectuează bolnavilor cu procese distructive masive, hemoragii pulmonare sau hemoptizie.	Nivelul deviat al indicilor coagulării sangvine	-	<b>R</b>	<b>O</b>
<b>Testul la marcherii HIV</b> se efectuează pentru cazurile suspecte sau confirmate de TB pentru identificarea cazurilor de co-infecție.	Testul Elisa la HIV pentru determinarea anticorpilor și antigenelor, antigenul p 24 – pozitiv.	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>Examinarea histologică a fragmentelor de țesut</b> în cazul suspjecției TB EP (afectarea sistemului genito-urinar, ficatului etc.)	Depistarea granuloamelor caracteristice pentru procesul tuberculos	-	-	<b>O</b>
<b>Testul ADA (adenozin-dezaminaza)</b> în cazul suspjecției pleureziei TB, TB abdominale.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ADA are rol central în proliferarea și diferențierea limfocitelor, în special a limfocitelor T.</li> <li>• Creșterea concentrației ADA &gt;40U/l în lichidul pleural este predictibilă pentru etiologia TB, cu o sensibilitate de 90 – 100% și</li> </ul>	-	-	<b>O</b>

	<p>o specificitate de 89 – 100%. Specificitatea crește când ADA &gt;50 U/l, iar raportul limfocite/neutrofile este mai mare de 0,75.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Creșterea concentrației ADA &gt;39U/l în lichidul peritoneal poate fi cauzată de TB.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> Sensibilitatea ADA în lichidul peritoneal este considerabil mai mică la pacienții cu ciroză. Pacienții HIV infectați și pacienții care deja iau medicamente antituberculoase pot avea niveluri mai mici de ADA.</p>			
<p><b>Sumarul de urină</b></p>	<p>De obicei, este neinformativ. Uneori, la debutul patologiei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ proteinurie;</li> <li>✓ elemente unice de leucocite și eritrocite.</li> </ul> <p>Schimbările apărute sunt un indiciu pentru a suspecta un proces specific în rinichi.</p>	<p><b>O</b></p>	<p><b>R</b></p>	<p><b>O</b></p>

#### C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.

**Tuberculoza nu are simptome patognomice exclusive** și este caracterizată printr-un polimorfism clinic, radiologic și morfopatologic. Multitudinea manifestărilor clinice este condiționată de dereglările funcționale ale diferitor sisteme și se îmbină cu semnele locale, provocate de modificările specifice și paraspecifice, provocând un tablou clinic pestrîț cu predominarea unor sau altor semne clinice.

**Tablelul 7. Diagnosticul diferențial al opacităților hilare [1, 3].**

Substrat morfologic	Afecțiune	Repere pentru diferențiere
<b>Vasculare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variante anormale ale arterei sau venei pulmonare principale</li> <li>• Vase pulmonare ectatice</li> <li>• Șunturi stînga/dreapta (DSV/DSA)</li> <li>• Hipoplazia pulmonară cu anevrismul arterei pulmonare principale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRCT cu contrastare</li> <li>• Ecocardiografie Doppler</li> </ul>
<b>Ganglioni limfatici intratoracici</b>	Boli infecțioase: bacteriene, virale, micotice și parazitare.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRCT</li> <li>• Examen microbiologic</li> <li>• Remitere rapidă sub tratament etiologic</li> </ul>
	Tumorale: bronhopulmonare primitive, metastatice, limfomul Hodgkin, leucemii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRCT</li> <li>• FBS diagnostic</li> <li>• Examinari morfologice</li> <li>• Examen hematologic</li> </ul>
	Sarcoidoza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRCT</li> <li>• Afectare concomitentă cutanată, oculară, osteoarticulară, neurologică</li> <li>• Angiotensinconvertaza serica</li> <li>• Examinari morfologice, fara evidentierea MBT</li> </ul>
	Pneumopatia interstitială idiopatică	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRCT</li> <li>• Teste funcționale ale ventilatiei pulmonare cu DLCO</li> <li>• FBS diagnostic cu lavajul bronho-alveolar (LBA)</li> <li>• Examinari morfologice pulmonare</li> </ul>
	Hemosideroza pulmonară idiopatică	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoptizii repetate</li> <li>• anemie cronică</li> <li>• HRCT</li> <li>• Teste funcționale ale ventilatiei pulmonare cu DLCO</li> <li>• FBS diagnostic cu lavajul bronho-alveolar (LBA)</li> <li>• Ecocardiografie Doppler</li> </ul>

<p><b>Opacități proiectate în hil prin suprapunerea unor structuri anatomice de vecinătate</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumori mediastinale</li> <li>• Hipertrofie de timus</li> <li>• Anevrism de aortă ascendentă</li> <li>• Deformări vertebrale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FBS</li> <li>• Ecocardiografie Doppler</li> <li>• Examen radiologic în 2 incidențe</li> <li>• HRCT</li> <li>• TS</li> </ul>
--	---	--

**Caseta 19. Diagnostic diferențial [1, 3].**

În general, evidențierea *M.tuberculosis* în diversele produse patologice permite stabilirea diagnosticului de tuberculoză. În cazul tuberculozelor *M.tuberculosis* negative, acestea trebuie diferențiate de:

<p><b>Tonsilită cronică</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angine repetate în anamneză.</li> <li>• Perioade de remisie îndelungată (tonsilita cronică).</li> <li>• Examenul cavității bucale: amigdale hipertrofiate, acoperite cu exsudat pultaceu albicios, cremos, punctiform; sialoree.</li> <li>• Examenul ganlionilor limfatici regionali: măriți în dimensiuni, dureroși la palpare.</li> </ul>
<p><b>Reumatism</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dureri în regiunea precardiacă.</li> <li>• Artralгии.</li> <li>• Date obiective care confirmă afectarea aparatului cardiovascular: atenuarea bățăilor cardiace, suflul sistolic etc.</li> <li>• Leucocitoză, monocitoză, mărirea VSH.</li> <li>• Probe reumatice pozitive.</li> </ul>
<p><b>Hepatocolecistopatii</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dureri apărute pe nemâncate sau postprandial.</li> <li>• Fenomene dispeptice.</li> <li>• Hepatomegalie.</li> <li>• Dureri la palpare.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> Diagnosticul trebuie completat prin efectuarea colecistografiei, sondajului duodenal, investigațiilor de laborator.</p>
<p><b>Pielonefrită</b></p>	<p>Diagnosticul se stabilește în baza examenului instrumental și de laborator.</p> <p><b>Notă.</b> De importanță primordială este efectuarea examenului microbiologic al urinei la flora nespecifică.</p>
<p><b>Hipertireoză</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De obicei, la copii în perioada prepubertară.</li> <li>• Subfebrilitate.</li> <li>• Caracter monoton al curbei de temperatură.</li> <li>• Pierderea ponderală nu este obligatoriu condiționată de micșorarea poftei de mâncare.</li> <li>• Examen obiectiv: mărirea glandei tiroide, exoftalm, adinamie, astenizare.</li> <li>• Metabolismul bazal mărit.</li> </ul>

<p><b>Invazii parazitare (Helmintiaze)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Greață, vomă.</li> <li>• Bruxism.</li> <li>• Sialoreie.</li> <li>• Discomfort în regiunea epigastrală.</li> <li>• Temperatură normală.</li> <li>• Eozinofilie marcată.</li> <li>• Infiltrate eozinofilice în plămâni.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> Pentru confirmarea diagnosticului este necesar de efectuat analiza serologică la parazitoze intestinale; examenul maselor fecale la ouă de helminți.</p>
<p><b>Subfebrilitate de durată</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infecții cronice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ subfebrilitate cu caracter monoton;</li> <li>✓ mai frecvent la copiii predispuși la reacții alergice;</li> <li>✓ după suportarea infecțiilor banale; după vaccinări profilactice.</li> </ul> </li> <li>• <b>Intoxicație tuberculoasă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ curba de temperatură cu caracter dezechilibrat pe parcursul zilei.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Notă.</b> Termoneuroza este o variantă a vegetodistoniei.</p>
<p><b>Pneumonii</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• debut acut;</li> <li>• febră;</li> <li>• leucocitoză;</li> <li>• răspuns bun la tratament antibiotic;</li> <li>• evoluție radiologică favorabilă.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> La pacienții HIV + Pneumonia cu Pneumocistis carinii poate îmbrăca aspectul clinic al unei tuberculoze, de aceea sunt necesare investigații suplimentare (examen bronhoscopic cu lavaj bronhoalveolar și evidențierea Pneumocistis).</p>
<p><b>Bronșiectazii</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tuse cu expectorație purulentă în cantitate mare;</li> <li>• leucocitoză;</li> <li>• de regulă, primele semne apar pe fundal sau după maladii respiratorii acute;</li> <li>• auscultativ – raluri buloase de diferit calibru;</li> <li>• examenul radiologic OCT relevă semne de bronșită și/sau bronșiectazii.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> Necesită examen bronhoscopic, completat ulterior de examenul prin HRCT.</p>
<p><b>Cancer pulmonar</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• imagine radiologică cavitară/nodulară.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> Este obligatoriu examenul bronhoscopic, completat ulterior de examenul prin HRCT.</p>
<p><b>Abces pulmonar</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tuse cu expectorații purulente în cantitate mare;</li> <li>• imagine radiologică cavitară;</li> <li>• leucocitoză.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> Necesită examen bronhoscopic, completat ulterior de examenul prin HRCT.</p>
<p><b>Astm bronșic</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• debutează preponderent în fragedă copilărie sau în adolescență;</li> <li>• debutul frecvent precedat de alte semne atopice: dermatită atopică, rinită alergică etc. (marșul atopic);</li> <li>• anamneza alergică pozitivă la membrii familiei;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prevalează accesele nocturne și/sau matinale;</li> <li>• eozinofilie sangvină și/sau în spută;</li> <li>• majorarea nivelului imunoglobulinei (Ig) E totale și/ sau Ig E specifice cu alergeni în serul sangvin;</li> <li>• la spirometrie - semne de obstrucție, reversibilă după administrarea preparatelor bronholitice;</li> <li>• examen radiologic OCT: la debutul bolii – fără modificări, în evoluția îndelungată – semne de emfizem pulmonar, pneumoscleroză bazală.</li> </ul>
<b>BPOC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• debut la vârsta adultă;</li> <li>• frecvent pe fundal de nocivități profesionale;</li> <li>• istoric îndelungat de tabagism sau noxe profesionale;</li> <li>• dispnee la efort fizic;</li> <li>• progresarea lentă, în lipsa tratamentului adecvat – ireversibilă – a maladiei;</li> <li>• în spută – prevalența leucocitelor;</li> <li>• la spirometrie – semne de obstrucție, ireversibilă și după aplicarea preparatelor bronholitice;</li> <li>• examen radiologic OCT: accentuarea desenului bronhial, în evoluția îndelungată – semne de scleroemfizem pulmonar generalizat.</li> </ul>
<b>Insuficiență cardiacă congestivă</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• debut preponderent la vârsta mai mică sau egală cu 45 – 50 ani;</li> <li>• în anamneză – maladii cardiovasculare;</li> <li>• auscultativ – raluri buloase mici de asupra proiecției segmentelor pulmonare bazale;</li> <li>• dispneea la efort fizic;</li> <li>• la ECG – semne sugestive pentru maladiile cordului;</li> <li>• examen radiologic OCT: semne de edem pulmonar, modificarea configurației cordului pe contul hipertrofiei miocardului;</li> <li>• la spirometrie – semne de restricție pulmonară.</li> </ul>

**Tabelul 8. Diagnosticul diferențial al complexului tuberculos primar în stadiul pneumonic cu pneumonie.**

Criteria	Tuberculoza	Pneumonia
<b>Debutul</b>	✓ Lent	✓ Acut ✓ Precedă bronșită, amigdalită
<b>Temperatura</b>	✓ Subfebrilă, sau febrilă în orele serii ✓ Diferența între seară și dimineață > de 1 °C	Febrilă, de tip continuu
<b>Tusea</b>	Neînsemnată cu expectorații mici	Pronunțată cu expectorații seropurulente
<b>Contact cu bolnav de TB</b>	Da	Nu
<b>Starea generală</b>	Frecvent satisfăcătoare	Gravă
<b>Herpes labial și nazal</b>	Nu	Da
<b>Datele auscultative</b>	Sarace	Raluri multiple
<b>Localizarea procesului</b>	Mai frecvent segmentele apicale, anterioare	Segmentele bazale, frecvent bilateral

<b>Hemoleucograma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Leucocitoză moderată cu deviere spre stânga;</li> <li>✓ Limfocitopenie;</li> <li>✓ VSH puțin accelerată.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Leucocitoză pronunțată cu deviere spre stânga.</li> <li>✓ VSH accelerată.</li> </ul>
<b>Xpert MBT/RIF</b>	Negativ/Pozitiv	Negativ
<b>BAAR în spută</b>	Negativ/Pozitiv	Negativ
<b>Tratamentul nespecific</b>	Ineficient sau cu dinamica negativă a maladiei	Dinamica maladiei pozitivă

**Tabelul 9. Diagnosticul diferențial al infiltratului rotund tuberculos, tuberculomului pulmonar cu alte afecțiuni pulmonare rotunde.**

Semnul	Infiltrat tuberculos rotund	Tuberculom pulmonar	Hamartom și condrom
<b>Vârsta și sexul</b>	✓ Femei = bărbați ✓ Preponderent până la 40 de ani	✓ Femei = bărbați ✓ Preponderent până la 40 de ani	Preponderent bărbați după 40 de ani
<b>Debutul bolii</b>	✓ Acut ✓ Subacut ✓ <i>Latent</i>	Latent	Latent
<b>Acuze</b>	Simptome de intoxicație (la debut acut și subacut)	Uneori simptome de intoxicație	✓ Hamartomul intrapulmonar - fără acuze ✓ Hamartomul intrabronșial - tuse ✓ Hemoptizie
<b>Datele examenului fizic</b>	Neânsemnate, adesea lipsesc	Neânsemnate, adesea lipsesc	Neânsemnate, adesea lipsesc
<b>Sputa</b>	✓ Cantități mici ✓ <i>M.tuberculosis</i> + în faza distructivă	✓ Cantități mici ✓ <i>M.tuberculosis</i> + în faza distructivă	Cantități mici, fără elemente patologice
<b>Hemoleucograma și VSH</b>	În faza acută: • leucocitoză moderată; • devierea neutrofilelor spre stânga; • VSH accelerată.	În acutizare: • devierea neutrofilelor spre stânga; • VSH normal sau accelerată.	✓ Hamartomul intrapulmonar normal ✓ Hamartomul intrabronșic - VSH accelerată
<b>Proteinele serice</b>	✓ Micșorarea moderată a nivelului albuminelor ✓ Creșterea nivelului $\alpha$ -2 globulinelor	✓ Micșorarea neânsemnată a nivelului albuminelor ✓ Creșterea nivelului $\alpha$ -2 și $\gamma$ -globulinelor	Normă
<b>Testul tuberculinic</b>	Pozitiv	Pozitiv, adesea reacții hiperergice.	Pozitiv sau negativ
<b>Citologia punctatului pulmonar</b>	Elementele granulomului tuberculos cazeos	Elemente de granulom tuberculos cazeos	Elementele hamartomului
<b>Imagina radiologică și localizarea procesului</b>	Opacitate rotundă cu contur delimitat neclar, de obicei în aria subclaviculară, uneori cu o bandă opacă spre hilul pulmonar	Opacitate rotundă cu contur bine delimitat, de obicei cu incluziuni de calcinate	Opacitate rotundă neomogenă, cu contur net și incluziuni de calciu în ariile periferice (hamartom intrapulmonar) și mediale (hamartom intrabronșial)
<b>Evoluția bolii</b>	✓ Resorbție lentă ✓ Indurație ✓ Procese distructive	✓ Micșorarea lentă a dimensiunilor ✓ Status idem ✓ Distrucție	✓ Status idem ✓ Creștere lentă



**Tabelul 10. Elemente de diagnostic diferențial în pleurezia TB.**

<b>Etiologie</b>	<b>Clinic</b>	<b>Radiologic</b>	<b>Aspect lichid</b>	<b>Proteine g/l</b>	<b>LDH UI/l</b>	<b>Glucosa mmol/l în ser sau lichid pleural</b>	<b>Alte teste</b>	<b>Diagnostic pozitiv</b>
<b>Tuberculoza</b>	Acut sau insidios Febră Tuse Junghi	Lichid moderat, unilateral, mobil, leziuni parenchimatose (30%)	Seros 5000 limfocite/ml. Limfocite > 80% în perioada de stare (la debut predomină pmn, iar la vindecare eozinofilele)	> 30 g/l	700 LDH pleural/ LDH seric > 0,6	Egală <i>sau</i> 0,60 (1,1 mmol/l)	Lizozimul ADA > 40 U/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Granulom tuberculos la biopsie (lichid sau fragment).</li> <li>✓ Test Xpert MBT/RIF pozitiv.</li> <li>✓ Microscopia lichid pozitivă.</li> <li>✓ Cultură lichid pozitivă.</li> </ul>
<b>Micoplasma</b>	Acut Tuse Cefalee Mialgii	Lichid moderat, unilateral, infiltrat pulmonar în lobii inferiori	Seros 600–6000 Monocite	18–49	700	Egală	Cultura pozitivă în spută sau lichid	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cultură lichid pozitivă.</li> <li>✓ Efect pozitiv la tratament cu Erythromycinum.</li> </ul>
<b>Virală</b>	Acut Dureri Toracice după Sindrom viral	Lichid puțin, localizat unilateral, infiltrat pulmonar (±), adenopatie hilară (±)	Seros până la 6000 Mononucleare	32–49	700	Egală	Serologie pozitivă	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Resorbție rapidă.</li> </ul>
<b>Parapneumonică</b>	Pneumonie	Lichid moderat de aceeași parte	Turbure sau purulent 20000	45	1000	0,40	Hemocultură	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Supurație bacteriană.</li> <li>✓ Lichid.</li> <li>✓ pH mic.</li> <li>✓ Glucoză.</li> </ul>

		Tendință spre închistare	(200-100 000) pn					✓ Lactatdehidrogenază.
<b>Neoplazică</b>	Principala cauză de pleurezie la adulții peste 60 de ani Insidios Dispnee Tuse Scădere în greutate	Unilaterală Bilaterală Evoluează cu lichid în cantitate mai mare și cu tendință de refacere rapidă după evacuare	Seros sau Hemoragic 2500–4000 Mononucleare	40 (18– 20)	300	Egală sau 0,60 (1,7 mmol/l)	✓ Citologie. ✓ Bronhoscopie. ✓ Alte biopsii.	✓ Citologie. ✓ Biopsie pleurală. ✓ Alte localizări. ✓ Celule mezoteliale alterate (inel cu pecete), celule neoplazice, hematii.
<b>Mezoteliom</b>	Bărbați mai tineri de 60 de ani (asbest) Dureri toracice Dispnee	Abundentă unilaterală Ct: pleura viscerală cu îngroșări neregulate (boseluri)	Seros sau hemoragic 5000 Mononucleare	35–55	600	Egală sau 0,60 (3,9 mmol/l)	Acidum hialuronicum în lichid	✓ Examen histologic fragment ✓ Acidum hialuronicum.
<b>Pancreatică</b>	Dureri abdominale Vărsături Febră	Unilaterală sub (60%) Bilaterală (10%)	Tulbure ± hemoragic 1000-50000 pn	Exsudat	Exsudat	Egală	Amilază serică	✓ Amilază. ✓ Lichid pleural.

**Caseta 20. Pașii obligatorii în conduita pacientului cu TB [3, 6, 11, 12, 13, 23].**

- Estimarea riscului.
- Determinarea severității TB.
- Investigarea obligatorie privind criteriile de spitalizare.
- Diagnosticul maladiilor concomitente (DZ, IReC, insuficiența cardiacă, neoplazii, etilism cronic, narcomanie, deficit ponderal, infecția HIV etc.).
- Elaborarea unui algoritm de tratament individual.

**C.2.4.5. Criteriile de spitalizare.**

**Tabelul 11. Spitalizarea și externarea pacienților cu tuberculoză în staționarele de ftiziopneumologie.**

Criterii pentru spitalizare	Criterii pentru externare
<p><b>Indicații asociate cu procesul tuberculos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formele de tuberculoză cu impact epidemiologic.</li> <li>• Complicațiile tuberculozei care necesită tratament de urgență și supraveghere medicală (hemoragie pulmonară, pneumotorax spontan, pleurezie exudativă totală, fistule bronhopleurale, etc.).</li> <li>• Formele de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară, care necesită administrare parenterală a medicamentelor antituberculoase, în asociere cu tratament local, patogenetic și simptomatic.</li> <li>• Formele de tuberculoză care necesită proceduri medicale asociate cu supraveghere în dinamică (puncție pleurală endoscopică, paracenteză, colapsoterapie, hemostază etc.).</li> <li>• Tuberculoza meningelor și a sistemului nervos central.</li> <li>• Indicațiile pentru tratament chirurgical.</li> <li>• Cazurile de tuberculoză care necesită selectarea schemei de tratament (intoleranță sau reacții adverse grave la antituberculoase, boli concomitente, anamneza alergologică agravată, vârstniciei), care nu poate fi realizată în condiții de ambulatoriu.</li> <li>• Indicații asociate cu prezența bolilor concomitente, care necesită tratament spitalicesc și monitorizare.</li> <li>• Pacienții la care nu poate fi asigurat continuitatea tratamentului direct observat (fără loc stabil de trai, imposibilitatea asigurării tratamentului parenteral).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducerea sindromului de impregnare infecțioasă (temperatura corpului normală sau subfebrilitate minimă, stabilitatea hemodinamicii, lipsa manifestărilor neurologice etc.).</li> <li>• Reducerea sindromului bronhopulmonar (reducerea intensității tusei cu micșorarea expectorațiilor, lipsa dispneei în repaus sau la efort minim).</li> <li>• Reducerea intensității emisiei de bacili.</li> <li>• Stabilirea schemei de tratament conform TSM și toleranței.</li> </ul>

**Tabelul 12. Sistemul de referire a bolnavilor cu tuberculoza în staționarele de ftiziopneumologie [Conform Ordinului MS nr.180 din 8.05.2007].**

STATIONARUL	TIPUL PACIENTULUI	TERITORIUL ARONDAT
IMSP IFP "Chiril Draganiuc"	Adulții cu TB pulmonară sensibilă	Anenii-Noi, Basarabeasca, Cahul, Cantemir, Călărași, Cimișlia, Căușeni, Criuleni, Dubăsari, Ștefan-Vodă, Ialoveni, Taraclia, Orhei, Rezina, Șoldănești,

		Nisporeni, Ungheni, Strășeni, Hâncești, Telenești, Florești, Soroca, Leova, Comrat, Ceadâr-Lunga, Vulcanesti.
IFP "Chiril Draganiuc"	Adulții cu TB pulmonară drogrezistentă	Toate raioanele Republicii Moldova
IFP "Chiril Draganiuc"	Adulții cu TB extrapulmonară	Toate raioanele Republicii Moldova
Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău	Copiii și adulții cu TB pulmonară sensibilă  Copiii cu TB pulmonară sensibilă și drogrezistentă	Municipiul Chișinău  Toate raioanele Republicii Moldova
Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Bălți	Adulții cu TB pulmonară sensibilă	Municipiul Bălți, și raioanele: Briceni, Edineț, Dondușeni, Râșcani, Fălești, Drochia, Sângerei, Glodeni, Ocnița.

### C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu tuberculoză.

#### Caseta 21. Tratament medicamentos antituberculos.

##### Scop și obiective:

- Vindecarea pacienților TB.
- Reducerea riscului de dezvoltare a recidivelor.
- Prevenirea deceselor.
- Prevenirea dezvoltării și transmiterii TB drogrezistente.
- Prevenirea complicațiilor.
- Reducerea transmiterii TB altor persoane.

#### Caseta 22. Administrarea tratamentului medicamentos.

##### Principii generale:

- Administrarea tratamentului antituberculos se va începe numai după colectarea materialului biologic (sputa) pentru efectuarea examenului microbiologic.
- Se va respecta regularitatea și continuitatea asigurării cu medicamente antituberculoase pentru întreaga durată a tratamentului.
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se va realiza de către personalul instruit (staționar sau ambulator).
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se va realiza sub directă observație (DOT) pe toată durata de tratament.

Fiecare priză a medicamentelor administrate de către pacientul cu tuberculoză va fi înregistrată în fișa de tratament TB 01 (caseta 71).

**Caseta 23. Principii generale pentru scrierea schemei și a regimului de tratament:**

- Pentru indicarea medicamentului anti-TB se va utiliza abrevierea acestuia.
- Fazele de tratament vor fi separate prin bară.
- Numărul indicat înaintea fiecărei faze de tratament va indica numărul de luni de tratament pentru fiecare fază respectivă.
- Medicamentele anti-TB combinate se vor indica între paranteze.

**C.2.5.1 Tratamentul tuberculozei sensibile [3, 33].**

Tuberculoza sensibilă include cazurile cu tuberculoză care nu au rezistență la niciun medicament antituberculos de linia I.

TB sensibilă poate fi: prezumtivă (fără rezultate TSM) sau confirmată (cu rezultate TSM).

**Caseta 24. Tratament medicamentos antituberculos. Principii:**

- Administrarea tratamentului antituberculos se va începe numai după colectarea materialului biologic (sputa) pentru efectuarea examenului microbiologic.
- Regimul de tratament va fi standardizat, se va admite tratament individualizat numai în condiții speciale.
- **Regimul de tratament în faza intensivă va include 4 medicamente.**

**Caseta 25. Durata tratamentului medicamentos:**

Tratamentul antituberculos se realizează în 2 faze: intensivă și de continuare.

**Faza intensivă** durează 2 luni, se poate prelungi la indicații clinice:

- se administrează 4 preparate antituberculoase;
- se poate realiza în condiții de ambulator și/sau în staționar (în funcție de criteriile de internare și de externare);
- scopul tratamentului în faza intensivă este: debacilarea și prevenirea apariției rezistenței la medicamentele antituberculoase.

**Faza de continuare** durează 4 luni:

- se administrează 2 medicamente antituberculoase;
- se efectuează preponderent de către serviciul de asistență medicală primară, în municipii și în centrele raionale poate fi efectuată de către serviciul de fiziopneumologie;
- scopul tratamentului în faza de continuare este de a acționa asupra formelor persistente de MBT, de a sana focarul în organul afectat.

Durata de tratament, de regulă, 6 luni, în unele cazuri poate fi prelungită până la 12 luni, în funcție de localizarea afecțiunii, extinderea și evoluția procesului (vezi tabelul 12).

**Caseta 26. Tratament medicamentos antituberculos: scheme și regim.**

- Regimul și schemele de tratament cu medicamente antituberculoase de linia I li se vor indica pacienților cu tuberculoză sensibilă prezumtivă (fără rezultate TSM) sau confirmată (cu rezultate TSM) (tabelul 12).
- Tratament standardizat (schema și regimul de tratament este similar pentru pacienții din grupuri definite cu TB sensibilă) (tabelul 12).
- Tratament individualizat (stabilirea și ajustarea schemei și a regimului de tratament, luând în considerare condițiile speciale (comorbidități, reacții adverse etc.).
- Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – ZILNIC, pe toată durata tratamentului cu DOT.

**Regimul de administrare zilnică condiționează avantajul administrării preparatelor în doze adecvate, mai bine tolerate de pacienți.**

**Tabelul 13. Scheme și regim de administrare a tratamentului antituberculos la pacienți cu TB sensibilă.**

Tipul de pacienți	Faza intensivă	Faza de continuare
<b>Caz nou</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TB pulmonară / TB extrapulmonară</li> <li>• Meningita tuberculoasă / TB osteoarticulară</li> </ul>	<p><b>2 HRZE</b></p> <p><b>2 HRZE</b></p>	<p><b>4 HR</b></p> <p><b>10 HR</b></p>
<b>Caz de retratament:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recidivă</li> <li>• Pierdut din supraveghere</li> <li>• Eșec terapeutic</li> </ul>	<b>6 HRZE</b>	

**Notă.**

- La pacienți noi cu tuberculoză pulmonară tratați cu regimul care conține Rifampicinum\* pe tot parcursul tratamentului, dacă se găsește un frotiu de spută pozitiv la finalizarea fazei intensive, prelungirea fazei intensive nu este recomandată (recomandare puternică, grad ridicat de dovezi).
- La populațiile cu niveluri ridicate de rezistență la Isoniazidum cunoscută sau suspectată, pacienții **Caz nou** pot primi HRE în faza de continuare ca alternativă acceptabilă la HR (recomandare condiționată, dovezi insuficiente, aviz al experților).
- La pacienții care necesită retratamente, regimul de categoria II nu mai trebuie prescris și trebuie efectuate teste de sensibilitate la medicamente pentru a informa alegerea regimului de tratament (declarație de bune practici).
- La pacienții care necesită retratamente se recomandă un regim de 6 luni de Rifampicinum\*, Isoniazidum, Pyrazinamidum și Ethambutolum (6HRZE). Acest regim este recomandat pe baza opiniei experților. Dozarea de medicamente în funcție de greutatea corporală este aceeași ca în faza intensivă a tratamentului de primă linie. Un test repetat pentru rezistența la Rifampicinum\* este recomandat la 2 luni sau dacă tratamentul nu reușește după criteriile obișnuite [3].

**Caseta 27. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor de tratament.**

- Pacienții cu tuberculoză, care urmează cura de tratament, trebuie supuși monitorizării pentru evaluarea răspunsului la tratament prin:
  - ✓ determinarea administrării regulate a medicamentelor antituberculoase;
  - ✓ aprecierea toleranței la medicamentele antituberculoase și a reacțiilor adverse;
  - ✓ persistența și/sau reapariția simptomelor pentru tuberculoză.
- Monitorizarea cu regularitate a pacientului va permite ajustarea la necesitate a tratamentului medicamentos, prescrierea tratamentului adjuvant etc.
- Personalul care administrează tratamentul sub directă observație va fi instruit să recunoască reapariția noilor simptome sugestive pentru TB, apariția reacțiilor adverse sau a întreruperilor de tratament cu raportare imediată MF și/sau FP.

Tabelul 14. Monitorizarea tratamentului TB sensibilă.

Tip	Modalitatea/frecvența
<b>Monitorizarea clinică</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>În timpul fazei intensive (zilnic</b>, dacă pacientul este spitalizat, și cel puțin o dată în săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, până când tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat), apoi lunar).</li> <li>• <b>În timpul fazei de continuare</b> (lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale).</li> </ul>
<b>Aderența la tratament și toleranța</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz.</li> <li>• Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT) semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale depistate la pacient între consultări.</li> </ul>
<b>Monitorizarea microbiologică</b>	Vezi tabelul 15
<b>Evaluarea masei corporale</b>	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la necesitate, după caz)
<b>Evaluarea înălțimii</b>	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC)
<b>Monitorizarea radiologică</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La inițierea tratamentului.</li> <li>• La finele fazei intensive.</li> <li>• La finele tratamentului.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> În unele cazuri, la necesitate, după indicații medicale, în funcție de severitatea și de dinamica procesului.</p>
<b>Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse</b>	Instruirea pacienților și a personalului care asigură DOT pentru recunoașterea simptomelor, reacțiilor adverse și comunicării la apariția acestora medicului MF și/sau FP

Tabelul 15. Monitorizarea microbiologică.

Tip pacient	Perioada de examinare	Pași pentru examinare:
<b>Caz nou Caz de retratament</b>	<b>2 luni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic.</li> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi <b>negativ</b>, se va efectua examenul prin metoda cultură (metoda LJ).</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi <b>pozitiv</b>, se va efectua examenul prin metode molecular-genetice (MTBDRplus ver 2.0) și culturală (MGIT).</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală, se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele de linia întâi</li> </ul>
	<b>3 luni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se va repeta examenul microscopic și cultural (analogic examinărilor de la 2 luni), dacă cel puțin un rezultat al examenelor efectuate la două luni a avut rezultat pozitiv.</li> </ul>
	<b>5 luni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ, se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ).</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi <b>pozitiv</b>, se va efectua examenul prin metode molecular-genetice (MTBDRplus ver 2.0) și metoda culturală (MGIT).</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală, se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele linia I.</li> <li>• Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv, cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec” (vezi tabelul 15).</li> </ul>
	<b>6 luni/finalizare de tratament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic.</li> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi <b>negativ</b>, se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ).</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi <b>pozitiv</b>, se va efectua examenul prin cultură (metoda MGIT).</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală, se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele de linia întâi.</li> <li>• Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv, cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec” (vezi tabelul 15).</li> <li>• În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 6 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale.</li> </ul>
<p><b>Notă.</b> Dacă examenul microscopic este negativ, dar procesul specific progresează, atunci se va proceda ca în cazul examenului microscopic pozitiv.</p>		

**Tabelul 16. Evaluarea rezultatelor de tratament pentru cazurile cu TB sensibilă [18, 33].**

<b>Categorie</b>	<b>Descriere</b>
<b>Vindecat</b>	Pacient cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic la inițierea tratamentului, care a finalizat întreaga cură de tratament și are două examene de spută negative (prin microscopie și/sau cultură) la finele tratamentului și cel puțin la un examen anterior.
<b>Tratament încheiat</b>	Pacientul care a urmat o cură completă de tratament antituberculos, dar care nu are criteriile pentru a fi evaluat ca vindecat (fie nu a fost confirmat bacteriologic, fie nu are două controale bacteriologice, din care unul la sfârșitul tratamentului și celălalt anterior), sau localizarea bolii a fost extrapulmonară.
<b>Eșec</b>	Pacientul cu tuberculoză care rămâne sau devine pozitiv la examennul sputei (microscopie și/sau cultură) la 5 luni sau mai târziu de tratament.
<b>Pierdut din supraveghere</b>	Pacientul cu tuberculoză care a întrerupt administrarea tratamentului antituberculos pentru 2 luni consecutive sau mai mult. <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pierdut din supraveghere/alte cauze;</li> <li>✓ pierdut din supraveghere/plecat temporar din țară;</li> <li>✓ pierdut din supraveghere/plecat definitiv din țară.</li> </ul>



Categorie	Descriere
<b>Deces</b>	Pacientul cu tuberculoză care a decedat din orice cauză în timpul tratamentului antituberculos.  La aceste cazuri se va specifica cauza decesului: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ deces prin progresarea tuberculozei;</li> <li>✓ deces din altă cauză.</li> </ul> Cazurile diagnosticate post-mortem vor fi evaluate ca decedate de tuberculoză.
<b>Transfer</b>	Pacientul cu tuberculoză care a fost transferat pentru continuarea tratamentului în altă instituție de evidență.
<b>Neevaluat</b>	Pacientul cu tuberculoză cărui nu i s-a stabilit rezultatul tratamentului (cu acest rezultat se vor evalua doar cazurile eliberate din sistemul penitenciar care încă nu au finalizat tratamentul).

### C.2.5.1.1. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare.

#### Caseta 28. Tactici de tratament al tuberculozei cu localizare extrapulmonară [3, 14, 33].

**Tuberculoza extrapulmonară** se va trata analogic tuberculozei pulmonare cu abordare terapeutică multidisciplinară.

- **Meningita tuberculoasă:**

- ✓ Isoniazidum în doză mare și Pyrazinamidum pot atinge niveluri terapeutice în lichidul cefalorahidian și pot fi utile dacă tulpinile sunt sensibile.
- ✓ Levofloxacinum și Moxifloxacinum pătrund bine în sistemul nervos central (SNC), la fel ca Ethionamidum\*/Protionamidum\*, Cycloserinum\*/Terizidonum\*, Linezolidum și Imipenemum + Cilastatinum.
- ✓ Imipenemum penetrează bariera hemato-encefalică, dar copiii tratați cu Imipenemum au risc de a face convulsii, prin urmare, Meropenemum va fi administrat în meningită la copii.
- ✓ Ethambutolum va fi înlocuit cu Amikacinum\*.
- ✓ Corticoizii se recomandă de rutină, cu excepția cazurilor cu rezistență la medicamente.
- ✓ Amikacinum și Streptomycinum\* penetrează în SNC numai în cazul inflamației meningeale.
- ✓ Linezolidum penetrează bariera hemato-encefalică și a fost utilizat în tratamentul meningitei.
- ✓ Acidum para-aminosalicylicum și Ethambutolum au penetrare slabă în SNC, și nu vor fi administrați în meningita TB MDR.
- ✓ Sunt puține date privind penetrarea în SNC a Clofaziminum\*, Bedaquilinum sau Delamanidum\*.

- **Tuberculoza osteoarticulară:**

- ✓ Tratamentul chirurgical sau ortopedic se va asocia, la necesitate, tratamentului standardizat.

- **Pericardita tuberculoasă:**

- ✓ Se recomandă terapie standardizată cu asocierea corticoterapiei, excepție o au cazurile cu rezistență la medicamente.

- **Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici:**

- ✓ Tratamentul poate fi prelungit până la 9 luni (datorită penetrației dificile a medicamentelor antituberculoase la nivelul leziunilor din TB ganglionară;
- ✓ La necesitate, se va asocia tratamentul local și cel chirurgical.

- **Empiemul tuberculos**

- ✓ Necesită asocierea tratamentului medicamentos antituberculos cu cel chirurgical.

**Caseta 29. Tuberculoza drogrezistentă: principii generale.**

- Tuberculoza drogrezistentă include cazurile cu tuberculoză monorezistentă, polirezistentă, multidrogrezistentă, rezistență extinsă.
- Diagnosticul pentru cazurile de tuberculoză cu drogrezistență se va confirma în baza rezultatelor TSM.

Deciziile privind inițierea tratamentului, modificarea schemei/regimului și evaluarea cazului cu TB DR va fi luată de către Comitetul de Management al TB DR (vezi anexa 17).

**C.2.5.2. Tuberculoza drogrezistentă [3, 6, 11, 12, 14, 17, 29, 30, 31, 32, 35, 40, 41, 42].**

**C.2.5.2.1. Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum (Hr-TB).**

**Caseta 30. Tratamentul tuberculozei rezistente la Isoniazidum (Hr-TB) [14].**

- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la **Rifampicinum\*** și rezistentă la Isoniazidum, se recomandă tratamentul cu **Rifampicinum\***, **Ethambutolum**, **Pyrazinamidum** și **Levofloxacinum** pentru o durată de 6 luni (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).
- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum\* și rezistentă la Isoniazidum, nu se recomandă adăugarea Streptomycinum\* sau a altor agenți injectabili la regimul de tratament (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).
- Dacă Levofloxacinum nu poate fi utilizată din cauza toxicității sau a rezistenței, pacientului i se poate administra 6 (H) REZ ca alternativă.
- Spre deosebire de regimurile pentru TB sensibilă la medicamente și TB MDR, regimul de tratament Hr-TB recomandat nu are fază intensivă și fază de continuare.
- Atunci când este suspectată sau confirmată o rezistență suplimentară (de exemplu, atât la fluoroquinolone, cât și la Pyrazinamidum), regimurile de tratament trebuie să fie selectate individual cu asociere de alte medicamente antituberculoase de linia a doua.

Prelungirea tratamentului peste 6 luni:

- ✓ La pacienții cu boală cavitară extinsă sau la pacienții cu conversia frotiului/culturii lentă;
- ✓ Trebuie de exclus dobândirea de rezistență suplimentară la Rifampicinum\*, precum și la fluoroquinolone și Pyrazinamidum;
- ✓ Această categorie de pacienți necesită monitorizare atentă.

**Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – ZILNIC** pe toată durata tratamentului cu DOT.

**Caseta 31. Excepții pentru adăugarea Levofloxacinum în schema de tratament al pacienților cu Hr-TB.**

Adăugarea Levofloxacinum la (H)REZ este recomandată la pacienții cu Hr-TB, cu excepția cazurilor:

- în care rezistența la Rifampicinum\* nu poate fi exclusă (adică sensibilitate necunoscută la Rifampicinum\*); rezultate nedeterminate/de eroare la Xpert MTB/RIF);
- de rezistență cunoscută sau suspectată la Levofloxacinum;
- de intoleranță cunoscută la fluoroquinolone;
- de risc cunoscut sau suspectat pentru intervalul QT prelungit;
- de sarcinii sau alăptării (nu este o contraindicație absolută).

**Tabelul 17. Scenarii de caz în Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum (Hr-TB) [14].**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regimul (H) REZ - Levofloxacinum se va administra numai la pacienții la care se confirmă rezistența la I</li> <li>• Isoniazidum și rezistență la Rifampicinum* a fost exclusă.</li> <li>• Testarea rezistenței la fluorochinolone și la Pyrazinamidum, se realizează înainte de începerea tratamentului.</li> <li>• Atunci când este necesar, testarea rezistenței la Isoniazidum va include, de asemenea, informații despre mutațiile specifice asociate cu rezistența la Isoniazidum (katG sau inhA)</li> </ul>	
<p><b>Regimul de tratament pentru Hr-TB se va aplica în următoarele situații:</b></p>	
<p><b>Hr-TB este confirmată înainte de începerea tratamentului TB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tratamentul cu (H) REZ – Levofloxacinum este început imediat.</li> <li>✓ Dacă este convingere despre existența Hr-TB (de exemplu, contacte strânse ale unui caz cu sursă Hr-TB confirmată), dar rezultatele DST sunt încă în curs, regimul poate fi introdus, în așteptarea confirmării de laborator a rezistenței la Isoniazidum, atât timp cât rezistența la Rifampicinum* a fost exclusă în mod fiabil.</li> <li>✓ În cazul în care rezultatele DST luate la început indică în cele din urmă susceptibilitate la Isoniazidum, atunci Levofloxacinum este oprită și pacientul continuă tratamentul cu un regim 2HREZ / 4HR.</li> </ul>	<p><b>Hr-TB este confirmată după începerea tratamentului cu regimul 2HREZ / 4HR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aceasta include pacienții care au avut la început o rezistență la Isoniazidum nedagnosticată sau care au dezvoltat rezistență la Isoniazidum ulterior, în timpul tratamentului cu un regim de primă linie.</li> <li>✓ În astfel de cazuri, testele moleculare rapide pentru rezistența la Rifampicinum* trebuie făcute (sau repetate).</li> <li>✓ Odată ce rezistența la Rifampicinum* este exclusă, se administrează un curs complet de 6 luni de (H) REZ – Levofloxacinum.</li> <li>✓ Durata este determinată de necesitatea administrării de Levofloxacinum timp de 6 luni, ceea ce implică, de regulă, că medicamentele de primă linie sunt luate mai mult decât aceasta.</li> <li>✓ Când confirmarea rezistenței la Isoniazidum ajunge cu întârziere (de exemplu, 5 luni într-un regim de 2 HREZ/4HR), decizia de a începe 6 luni de (H) REZ - Levofloxacinum în acel moment depinde de starea clinică a pacientului și starea microbiologică.</li> </ul>
<p>Dacă se detectează rezistență la Rifampicinum*, pacientul trebuie inițiat pe un regim de tratament de TB MDR recomandat.</p>	

**Caseta 32. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor de tratament, Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum (Hr-TB).**

- Pacienții care primesc regimul (H)REZ - Levofloxacinum trebuie monitorizați în timpul tratamentului folosind testele clinice și de laborator.
- Definițiile utilizate la atribuirea rezultatelor sunt aceleași ca și pentru tuberculoza sensibilă la medicamente.
- Semnele de non-răspuns sau de eșec al tratamentului trebuie urmate cu TSM pentru rezistența la Rifampicinum\* și pentru fluorochinolone și Pyrazinamidum.
- Pentru a limita riscul obținerii unei rezistențe suplimentare, adăugarea de medicamente TB unice trebuie evitată la pacienții care rămân cu frotiu sau culturi pozitive după luna a 2-a de tratament, care nu prezintă un răspuns clinic favorabil și la cei fără rezultatele recente TSM.

- Ca în cazul oricărui alt medicament și regim de tuberculoză, sunt necesare precauții de siguranță pentru a asigura identificarea rapidă și gestionarea corespunzătoare a reacțiilor adverse.
- Monitorizarea clinică atentă este esențială pentru toți pacienții care primesc acest regim, în special teste ale funcției hepatice, având în vedere potențialul hepatotoxic al utilizării prelungite a Pyrazinamidum. Dacă este posibil, toți pacienții trebuie testați lunar pentru a identifica concentrațiile AST. Este recomandată monitorizarea lunară a pacienților cu risc ridicat, cum ar fi pacienții cu o hepatită virală sau cu antecedente de consum de alcool.
- Pentru a preveni și a gestiona efectele toxice potențiale ale Ethambutolum la copii (de exemplu, neurită retrobulbară), este necesară respectarea dozelor corecte recomandate pentru populațiile de copii. Primele semne de toxicitate cu Ethambutolum pot fi testate la copiii mai mari prin discriminarea culorii roșii-verzi. Monitorizarea nevritei retrobulbare poate fi căutată din timp când este cazul.

### C.2.5.2.2. Tuberculoza multidrorezistentă și tuberculoza cu rezistență extinsă [3, 6, 11, 12, 14, 17, 29, 30, 31, 32, 35, 40, 41, 42].

#### Caseta 33. Risc major pentru TB DR/MDR.

Pentru a facilita orientarea clinică rapidă este necesar de a identifica persoanele care sunt cu risc sporit pentru TB DR/MDR.

Bolnavi TB cu risc major pentru TB DR/MDR	Persoane cu risc major pentru TB DR/MDR
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eșec din retratament cu medicamente anti-TB de linia întâi;</li> <li>• Caz nou de tuberculoză care provine din contactul cu MDR TB;</li> <li>• Eșec din caz nou la tratament cu medicamente anti-TB de linia întâi;</li> <li>• Pacienții cu sputa BAAR pozitivă la a II-a sau a III-a lună de tratament;</li> <li>• Recidivele cu tuberculoză;</li> <li>• Pierduți din supraveghere pentru tratamentul anti-TB;</li> <li>• Tratament anterior cu întreruperi repetate;</li> <li>• Tratament anterior cu regim intermitent și/sau inadecvat, scheme incomplete.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contactii cu bolnavii TB DR/MDR;</li> <li>• Persoane HIV-infectate;</li> <li>• Comorbidități care favorizează tranzitul intestinal rapid sau malabsorbția;</li> <li>• Rezidenți și angajați din cadrul instituțiilor cu prevalență înaltă la TB DR: al instituțiilor specializate FP, închisori, aziluri etc.</li> </ul>

**Notă.** În cazul pacienților cu o probabilitate înaltă a TB MDR este necesară inițierea unui regim de tratament empiric pentru TB MDR.

#### Caseta 34. Dificultăți la indicarea tratamentului [3, 6, 11, 12, 14, 17, 29, 30, 31, 32, 35, 40]:

- Prezența rezistenței medicamentoase extinse.
- Prezența intoleranței la medicamente.
- Tratamentul anterior cu preparate de linia II.
- Incompliance pacientului la tratament.
- Prezența comorbidităților.

**Caseta 35. Regimurile de tratament antituberculos pentru TB MDR/RR [14, 41]:**

Toți pacienții cu TB MDR/RR, inclusiv cei cu rezistență suplimentară la fluoroquinolone, trebuie să beneficieze de regimuri eficiente de tratament per orale, scurte sau lungi.

Pacienții cu TB MDR/RR cu forme extinse, forme severe de tuberculoză extrapulmonară, cei cu rezistență la fluoroquinolone sau care au fost expuși la tratament cu medicamente de linia a doua vor beneficia de un regim lung individualizat conceput folosind gruparea prioritară a OMS a medicamentelor recomandat în 2018 (vezi Caseta 37).

Pentru pacienții cu TB MDR/RR fără expunere anterioară la un tratament de linia a doua (inclusiv Bedaquilinum), fără rezistență la fluoroquinolonă și fără proces extins sau TB extrapulmonară severă, opțiunea de tratament preferată este o schemă scurtă care conține Bedaquilinum, per orală.

Deciziile privind regimurile adecvate trebuie luate în funcție de preferințele pacientului și de decizia clinică, luând în considerare și rezultatele testării sensibilității, istoricul tratamentului pacientului și severitatea și localizarea bolii.

**Regimurile lungi pentru tratamentul TB MDR/RR:**

- ✓ durata tratamentului antituberculos - 18 luni sau mai mult;
- ✓ pot fi standardizate sau individualizate;
- ✓ sunt de obicei concepute pentru a include un număr minim de medicamente antituberculoase de linia a doua considerate eficiente pe baza istoricului pacientului sau a spectrului de rezistență la medicamente.

- La pacienții cu TB MDR/RR care nu au fost tratați anterior mai mult de o lună cu medicamente de linia a doua utilizate în regimul scurt TB MDR sau la care a fost exclusă rezistența la fluoroquinolone și agenți injectabili de linia a doua, un **regim scurt TB MDR** de 9-12 luni poate fi utilizat în locul regimurilor lungi (recomandare condiționată, certitudine scăzută în estimările efectului).

**Regimurile scurte pentru tratamentul TB MDR/RR:**

- ✓ durata tratamentului antituberculos - 9-12 luni;
- ✓ sunt în mare parte standardizate;
- ✓ compoziția și durată urmează îndeaproape cea pentru care există dovezi documentate din diferite setări.

**Notă:** Regimurile scurte pentru tratamentul TB MDR/RR vor fi prescrise în RM numai în cadrul studiilor operaționale.

**Caseta 36. Scheme și regimuri pentru TB MDR/RR și TB XDR:**

**Tratament standardizat** – stabilirea schemei și a regimului de tratament pentru pacienții cu RR/MDR TB din grupuri definite, în baza rezultatelor TSM.

**Tratament individualizat** – stabilirea și ajustarea schemei și a regimului de tratament, luând în considerație condițiile speciale (comorbidități, reacții adverse etc.), în corelație cu rezultatele TSM .

**Tratament empiric** - stabilirea schemei și regimului de tratament pentru pacienții cu tuberculoză la care nu este cunoscut rezultatul TSM și/ sau fac parte din grupul de risc pentru RR/MDR TB. Dacă TB MDR va fi confirmată, acest regim de tratament va fi continuat sau modificat în baza rezultatelor TSM.

**TB RR.** Un pacient - copil sau adult - la care rezistența la Isoniazidum este absentă trebuie să fie tratat cu un regim recomandat de TB MDR, fie un regim lung de TB MDR la care se adaugă Isoniazidum sau altfel, un regim scurt de TB MDR la pacienții eligibili. Deși Isoniazidum cu doze mari nu este inclusă în grupele A – C, având în vedere raritatea utilizării sale în regimurile contemporane lungi

pentru adulții cu TB MDR/RR, aceasta poate fi utilizată în continuare la pacienții cu susceptibilitate confirmată sau în prezență a mutațiilor care nu conferă de obicei rezistență completă la Isoniazidum.

Proiectarea unor scheme lungi pentru pacienții cu TB MDR/RR cu rezistență suplimentară (inclusiv TB XDR) urmează o logică similară cu cea utilizată pentru alți pacienți cu TB MDR.

**Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – ZILNIC.** Regimul de administrare zilnic condiționează avantajul administrării preparatelor în doze-adevate, mai bine tolerate de pacienți. Administrarea zilnică a tratamentului antituberculos se va efectua pe toată durata tratamentului.

**Caseta 37. Formarea regimurilor lungi de tratament pentru TB MDR [14].**

Grupuri & pași	Medicament	Abreviere
<b>Grupul A:</b> Includeți toate cele trei medicamente	Levofloxacinum <u>SAU</u> Moxifloxacinum	Lfx Mfx
	Bedaquilinum	Bdq
	Linezolidum	Lzd
<b>Grupul B:</b> Adăugați unul sau ambele medicamente	Clofaziminum*	Cfz
	Cycloserinum* <u>SAU</u> Terizidonum*	Cs Trd
<b>Grupul C:</b> Adăugați pentru a completa regimul și când medicamentele din grupele A și B nu pot fi utilizate	Ethambutolum	E
	Delamanidum*	Dlm
	Pyrazinamidum	Z
	Imipenemum+Cilastatinum <u>SAU</u> Meropenemum	Ipm-Cln Mpm
	Amikacinum ( <u>SAU</u> Streptomycinum*)	Am (S)
	Ethionamidum* <u>SAU</u> Protionamidum*	Eto Pto
	Acidum para-aminosalicylicum	PAS

- La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, toți cei trei agenți ai grupului A și cel puțin un agent din grupa B trebuie să fie incluși pentru a se asigura că tratamentul începe cu cel puțin patru agenți tuberculoși care pot fi eficienți și că sunt incluși cel puțin trei agenți pentru restul tratamentului după ce Bedaquilinum este oprită;
- Dacă se utilizează doar unul sau doi agenți ai Grupului A, trebuie să fie incluși ambii agenți ai Grupului B;
- Dacă regimul nu poate fi compus doar cu agenți din grupele A și B, agenții ai Grupului C sunt adăugați pentru al completa (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).
- Medicamentele din grupa C sunt clasificate prin ordinea descrescătoare a preferinței obișnuite pentru utilizare, sub rezerva altor considerente.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schema de tratament se va întocmi pentru fiecare pacient în cadrul Comitetului de Management al TB DR ținând cont de sensibilitatea MBT la preparatele antituberculoase, gravitatea și extinderea procesului de tuberculoză și de comorbidități.</li> </ul>
<p><b>Durata regimurilor lungi în tratamentul TB MDR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, se recomandă o durată totală de tratament de 18-20 de luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările de efect);</li> <li>• La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, se recomandă o durată de tratament de 15-17 luni după conversia culturii; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările de efect);</li> <li>• La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, care conțin Amikacinum sau Streptomycinum*, se recomandă o fază intensivă de 6–7 luni, durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările de efect).</li> </ul>

\*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

**Tabelul 18. Recomandari pentru utilizarea medicamentelor antituberculoase în regimurile lungi de tratament pentru TB MDR [14].**

Medicamentul	Recomandări
<b>Levofloxacinum sau Moxifloxacinum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trebuie să fie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului).</li> </ul>
<b>Bedaquilinum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trebuie inclusă în regimuri lungi TB MDR pentru pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai mult (recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului);</li> <li>• Poate fi, de asemenea, inclusă în regimuri mai lungi TB MDR pentru pacienții cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului);</li> <li>• Dovezile privind siguranța și eficacitatea utilizării Bedaquilinum peste 6 luni și sub vârsta de 6 ani au fost insuficiente pentru revizuire. Utilizarea Bedaquilinum peste aceste limite ar trebui să urmeze cele mai bune practici în utilizarea „off-label”.</li> </ul>
<b>Linezolidum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR / RR (recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului).</li> <li>• S-a demonstrat că utilizarea Linezolidum timp de cel puțin 6 luni crește eficacitatea, deși toxicitatea poate limita utilizarea;</li> <li>• Analiza a sugerat că utilizarea Linezolidum pe întreaga durată a tratamentului și-ar optimiza efectul (aproximativ 70% dintre pacienții cu Linezolidum au primit-o mai mult de 6 luni și 30% timp de 18 luni sau întreaga durată a tratamentului).</li> </ul>
<b>Clofaziminum* și Cycloserinum* sau Terizidonum*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).</li> </ul>
<b>Ethambutolum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).</li> </ul>

<b>Delamanidum*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR cu vârsta de 3 ani sau mai mult (recomandare condiționată, certitudine moderată în estimările efectului).</li> <li>• Dovezile privind siguranța și eficacitatea Delamanidum* la administrare mai mult de 6 luni și la copii sub vârsta de 3 ani au fost neconvingătoare pentru revizuire. Utilizarea Delamanidum* dincolo de aceste limite ar trebui să urmeze cele mai bune practici în utilizarea „off-label”.</li> </ul>
<b>Pyrazinamidum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poate fi inclusă în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).</li> <li>• Pyrazinamidum este considerat ca un medicament eficient numai atunci când rezultatele TSM confirmă susceptibilitatea.</li> </ul>
<b>Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului);</li> <li>• Imipenemum + Cilastatinum și Meropenemum sunt administrate cu Acidum clavulanicum, care este disponibil numai în formulări combinate cu Amoxicillinum;</li> <li>• Amoxicillinum + Acidum clavulanicum nu este socotit ca medicament suplimentar TB eficient și nu trebuie utilizat fără Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum.</li> </ul>
<b>Amikacinum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR cu vârsta de 18 ani sau mai mult, atunci când s-a demonstrat susceptibilitatea și se pot asigura măsuri adecvate de monitorizare a reacțiilor adverse;</li> <li>• Dacă Amikacinum nu este disponibilă, Streptomycinum* poate înlocui Amikacinum în aceleași condiții (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).</li> <li>• Amikacinum și Streptomycinum* trebuie luate în considerare numai dacă rezultatele TSM confirmă susceptibilitatea și se poate asigura monitorizarea audiometriei de înaltă calitate privind pierderea auzului.</li> <li>• Streptomycinum* trebuie luată în considerare numai în cazul în care Amikacinum nu poate fi utilizată (rezistență indisponibilă sau documentată) și dacă rezultatele TSM confirmă susceptibilitatea (rezistența la Streptomycinum* nu este detectabilă cu LPA moleculare de linia a a doua și este necesar TSM fenotipic).</li> </ul>
<b>Ethionamidum* sau Protionamidum*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR numai dacă nu se utilizează Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum* sau Delamanidum* sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a compune un regim (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).</li> </ul>
<b>Acidum para-aminosalicylicum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR, numai dacă nu se utilizează Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum* sau Delamanidum* sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a compune un regim (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).</li> </ul>
<b>Acidum clavulanicum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nu trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (recomandare puternică, certitudine scăzută în estimările efectului).</li> </ul>



Kanamycinum* și Capreomycinum*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nu trebuie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).</li> </ul>
--------------------------------	---

\*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

**Tabelul 19. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR [3, 7, 11, 14, 41].**

Monitorizarea	Frecvența recomandată
<b>Monitorizarea clinică</b>	<p><b>În timpul fazei intensive</b> – ZILNIC, dacă pacientul este spitalizat și, cel puțin o dată pe săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, până cand tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat).</p> <p><b>După ce pacientul este stabilizat</b> - de 2 ori pe lună sau lunar.</p> <p><b>În timpul fazei de continuare</b> – lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale.</p>
<b>Aderența la tratament și toleranța</b>	<p>Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz.</p> <p>Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT), semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale apărute la pacient între consulturi (anexe 4–9; 14–15).</p>
<b>Monitorizarea microbiologică</b>	<p>La pacienții cu regimuri lungi TB MDR/RR, cultura sputei în plus la microscopie sputei se recomandă pentru a monitoriza răspunsul la tratament (recomandare puternică, certitudine moderată în estimările de acuratețe ale testului).</p> <p>Se va efectua lunar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Examenul sputei prin microscopie;</li> <li>Examenul prin cultură (metoda LJ).</li> </ul> <p>TSM pentru medicamentele anti-TB de linia II se va efectua din fiecare cultură pozitivă.</p>
<b>Examene paraclinice</b>	Vezi tabelul 20
<b>Evaluarea masei corporale</b>	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la fiecare vizită la medic sau la necesitate, după caz)
<b>Evaluarea înălțimii</b>	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC)
<b>Monitorizarea radiologică</b>	La inițierea tratamentului. La fiecare 3 luni pe toată durata tratamentului.
<b>Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse</b>	Instruirea pacienților și a personalului medical pentru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării medicului MF și/sau FP despre apariția acestora (anexe 4–9; 14–15).

**Caseta 38. Definiția conversiei și reversiei.**

**Conversia** se va considera atunci când 2 culturi consecutiv colectate, cu un interval de cel puțin 30 de zile, sunt negative. **Data conversiei** va fi considerată data colectării primei culturi negative.

**Reversia** (reapariția rezultatului pozitiv): după ce inițial a fost stabilită conversia prin cultură, apar două culturi pozitive colectate consecutiv, cu un interval de cel puțin 30 de zile. Reversia se va

stabili doar în faza de continuare. Pacienților la care va apărea reversia în faza de continuare (după 8 luni de tratament), li se va stabili rezultatul tratamentului „eșec”.

**Tabelul 20. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR prin examen paraclinic [14].**

Testele de baza	Testare initiala	Lunile de tratament									
		1	2	3	4	5	6	9	12	15	
Statutul HIV	.	.									
Toxicitatea medicamentoasă (simptome, semne)	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.
Masa corporală și înălțime (pentru copii)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Audiometria (1)	.	.	.	.	.	.	.	.			
Testarea acuității vizuale	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Testarea percepției culorilor (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Examen radiologic al toracelui (3)	.	.		.				.	.	.	.
Examen bacteriologic la MBT cu TSM	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
TSH, T4 (4)	.	.		.			.	.	.	.	.
Hemoleucograma (5)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Testarea funcției hepatice (AST, ALT, bilirubina tot.)	.	.		.				.	.	.	.
ECG cu QTc interval (6)	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Consiliere psihosocială și suport pentru aderență	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
CD4 și încărcătură virală pentru HIV infectați	.							.			

**Notă:**

1. Lunar pe perioada injectabilă și 6 luni după încheierea tratamentului injectabil.
2. Dacă este Ethambutolum în regimul de tratament.
3. Dacă este implicare pulmonară.
4. Pentru Ethionamidum\*, Protionamidum\* sau PAS.
5. Pentru Linezolidum sau HIV infectat.
6. Pentru Bedaquilinum, Clofaziminum\*, Moxifloxacinum sau Delamanidum\*.
7. \*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

**Tabelul 21. Particularitățile de monitorizare în cazul tratamentului cu preparate de linia II (în ordine alfabetică) [3, 14].**

<b>Preparatul medicamentos</b>	<b>Testul de monitorizare (cu frecvența ca în tabelul precedent)</b>	<b>Comentarii</b>
Amikacinum	Electroliti, acuitatea auditivă, renală (urograma, creatinina serică, ureea)	Trebuie efectuată testarea auditivă formală, inclusiv audiometria pură a tonurilor și/sau emisiile otoacustice. Dacă monitorizarea acuității auditive nu poate fi asigurată, Amikacinum nu trebuie utilizată.
Bedaquilinum	Electroliti serici, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF	ECG cu interval QTcF se va efectua la 2, 4, 8, 12 și 24 de săptămâni până la finalizarea administrării preparatului, în unele cazuri și în perioada după finalizarea lui, iar în cazul afecțiunilor cardiace, hipotiroidismului sau tulburărilor electrolitice - mai frecvent.
Clofaziminum*	Electroliti serici, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF.	Pacientul și familia lui trebuie consiliată în vederea modificării culorii pielii
Cycloserinum*	Consiliere psihosocială	
Delamanidum*	Electroliti, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF.	
Ethambutolum	Acuitatea vizuală, perceperea culorilor	
Ethionamidum*/ Protionamidum*	Funcția hepatică, TSH, T4	
Isoniazidum	Funcția hepatică, neuropatia periferică	De administrat vitamina B6
Levofloxacinum	Electroliti serici, ECG cu interval QTcF.	Poate provoca prelungirea intervalului QTcF (mai scurt ca în cazul Moxifloxacinum)
Linezolidum	Percepția culorilor, acuitatea vizuală, formula hemoleucocitară desfașurată, neuropatia periferică.	
Moxifloxacinum	Electroliti serici, ECG cu interval QTcF.	Poate provoca prelungirea intervalului QTcF (mai pronunțat Levofloxacinum).
PAS	Funcția hepatică, electroliti serici, TSH, T4	
Pyrazinamidum	Funcția hepatică	

**Tabelul 22. Identificarea și managementul reacțiilor adverse.**

<b>Tipul reacției adverse</b>	<b>Preparatul medicamentos incriminat</b>	<b>Diagnostic</b>	<b>Management</b>
<b>Hepatotoxicitate</b>	Pyrazinamidum, Rifampicinum*, Ethionamidum*, Protionamidum*, Bedaquilinum, PAS, Clofaziminum*, Delamanidum*	Palprea ficatului, inspectarea tegumentelor, probele ficatului.	Stoparea tratamentului dacă ALT/AST > 5 sau peste limita superioară a normei.
<b>Dereglări vizuale</b>	Ethambutolum, Linezolidum	Testarea acuității vizuale (inițial și lunar) cu ajutorul diagramei Snellen și Ishihara.	Stoparea administrării Ethambutolum și Linezolidum (excluderea din scheme de tratament).  Se solicită consultația specialistului oftalmolog pentru evaluare și concretizarea tacticii de tratament ulterior.  Inițierea administrării de prednison (1mg/kg/zi) și corijarea schemei de tratament.
<b>Anemia</b>	Linezolidum	Monitorizarea lunară a hemoleucografei desfășurate.	Dacă anemia este categorizată moderată – severă, se recomandă de a sista tratamentul cu Linezolidum până la normalizarea valorilor hemoglobinei.  Ar putea fi reluat cu doză mai mică decât cea recomandată (10 mg/kg o dată pe zi).  În cazul copiilor se recomandă cure mai scurte de Linezolidum.
<b>Trombocitopenia</b>	Linezolidum	Monitorizarea lunară a hemoleucografei desfășurate.	Dacă trombocitopenia este categorizată moderată-severă, se recomandă de a sista tratamentul cu Linezolidum până la normalizarea valorii trombocitelor.  Ar putea fi reluat cu doză mai mică decât cea recomandată (10 mg/kg o dată pe zi).  În cazul copiilor se recomandă cure mai scurte de Linezolidum.

<b>Leucopenia</b>	Linezolidum	Monitorizarea lunară a hemoleucografe mele desfășurate.	Dacă leucopenia este categorizată moderată - severă, se recomandă de a sista tratamentul cu Linezolidum până la normalizarea valorii leucocitelor.  Ar putea fi reluat cu doză mai mică decât cea recomandată (10 mg/kg o dată pe zi).  În cazul copiilor se recomandă cure scurte de Linezolidum.
<b>Dereglări de auz</b>	Amikacinum, Streptomycinum*	Audiometrie	Oprăți medicamentul injectabil dacă pierderea auzului > 26 dB (gradul 1), substituind cu un medicament alternativ.  Medicamentele injectabile nu trebuie utilizate dacă acuitatea auditivă nu poate fi monitorizată prin audiometrie.
<b>Disfuncția glandei tiroide</b>	Ethionamidum*, Protionamidum*, PAS	Teste sanguine regulate (TSH); manifestări clinice de hipotirodism sau mărire în dimensiuni a glandei tiroide	Administrare de Levothyroxinum dacă (a) este diagnosticat hipotirodismul clinic sau (b) a crescut valoarea TSH și a scăzut FT4(tiroxina liberă).  Monitorizarea TSH lunar și creșterea dozei cu 25 mcg până când TSH se normalizează (TSH <5mIU/L).  În cazul în care a crescut repetat TSH și FT4 este în limitele normei de repetat testul peste o lună.  Disfuncția tiroidiană se rezolvă după întreruperea tratamentului. Înlocuirea hormonilor trebuie să continue cel puțin 2-3 luni după finalizarea tratamentului DR-TB completat.
<b>Disbalanță electrolică</b>	Amikacinum, Streptomycinum*, Kanamycinum*, Capreomycinum*	Teste sanguine regulate (potasiu)	Dacă valorile potasiului sunt scăzute, se recomandă administrarea potasiu peroral, recomandabilă fiind asocierea magneziului.  Dacă potasiul < 2,5 meq se recomandă internarea pacientului, cu administrarea potasiului i.v.
<b>Insuficiență renală</b>	Amikacinum, Streptomycinum*	Teste sanguine regulate (potasiu), simptome de hiperpotasemie	Dacă crește creatinina sau valorile potasiului: excluderea din administrare și substituirea cu un alt medicament permis; se recomandă administrarea dozei de trei ori pe săptămână sau reducerea acesteia.
<b>Erupecie cutanată severă (SJS)</b>	Orice medicament, deși	Erupecie cutanată severă	Stoparea tratamentului.

	unele sunt mai susceptibile de a provoca erupții cutanate, de exemplu PZA.		De așteptat până când situația clinică se va îmbunătăți, apoi se vor reintroduce medicamentele unul după altul în mod succesiv, la fiecare 2 zile, monitorizând clinic pacientul.
<b>Greața și voma</b>	Ethionamidum*, Protionamidum*, PAS	Clinic	De separat dozele de Ethionamidum*/ Protionamidum* și PAS de celelalte medicamente, cu administrare seara;  Reducerea dozei de Ethionamidum*/ Protionamidum* și creșterea ulterioară până la doza completă timp de 2 săptămâni.  Atenție la hepatotoxicitate, hepatită, pancreatită sau presiunea intracraniană crescută.
<b>Neuropatia periferică</b>	Isoniazidum, Linezolidum, mai rar Cycloserinum*	Clinic	De asociat Pyridoxinum.  În neuropatie evidentă, se va stopa administrarea Linezolidum sau Isoniazidum, cu substituirea cu alte preparate.  S-ar putea examina posibilitatea reintroducerii Linezolidum în doză mai mică, cu monitorizare frecventă și să întreruperea administrării acestuia în cazul în care orice semne sau simptome progresează sau se repetă. În cazul copiilor este dificilă o astfel de monitorizare. Dar o cură mai scurtă de Linezolidum ar putea fi administrată la copii mici.
<b>Diareea</b>	PAS	Clinic	Vor fi examinate și alte cauze și se va încuraja hidratarea; se va reduce doza; se va analiza substituirea preparatului.  Se va asocia Loperamida pacientului care nu acuză febră și scaun cu sânge.
<b>Probleme neuropsihiatrice</b>	Terizidonum*, Cycloserinum*, Isoniazidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum	Convulsii, cefalee, schimbări de comportament, depresie, tulburări de somn.	Verificarea dozei;  Stoparea medicamentului incriminat; dacă simptomele persistă, reintroduceți preparatul anulat și stopați următorul medicament susceptibil;  Dacă simptomele sunt severe sau persistente, stopați sau reduceți doza preparatelor susceptibile.

<b>Probleme articulare</b>	Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum	Clinic	Verificarea dozei; diminuarea dozei/ stoparea preparatului vinovat.  Asocierea preparatelor antiinflamatoare.  În cazul unei evoluții acute, cu hiperemie și hipertermie locală într-o articulație, de exclus alte patologii (gută, infecții, boli autoimune, artrită TBC etc.)
<b>Durere după injectare</b>	Amikacinum, Streptomycinum*	Clinic	De adăugat anestezic local la medicamentele nominalizare (în volum egale); întreruperea injectării și înlocuirea cu un alt preparat; dacă durerea este severă, se recomandă divizarea dozei și administrarea separat a jumătate de doză în două locuri diferite.
<b>Prelungirea QTcF</b>	Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Clofaziminum*, Delamanidum*	Monitorizare lunară a ECG.  Atenționare la așa simptome precum: leșin, palpitații sau durere toracică severă.  Intervalul QTcF se consideră prelungit dacă este > 500msec sau >50msec și pacientul prezintă simptome.	ECG repetat;  Verificarea electroliților și corectarea nivelului acestora la necesitate, cu repetarea testului.  Verificarea medicamentelor auxiliare care ar putea prelungi intervalul QTcF; Verificarea funcției gl. tiroide (în cazul hipotiroidismului se va trata corespunzător);  De oprit tratamentul cu Moxifloxacinum și reevaluarea intervalului QTcF; dacă este încă prelungit.  De întrerupt Clofaziminum* sau Bedaquilinum.
<b>Pigmentarea/dep ignentarea pielii</b>	Clofaziminum*	Pe parcursul tratamentului pielea capătă o culoare maro sau portocalie închis și poate deveni foarte uscată.	De a asigura pacientul că în 2-3 luni după stoparea tratamentului culoarea pielii va reveni la normal  Pielea uscată se va hidrata prin aplicare de creme.

\*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

**Tabelul 23. Evaluarea rezultatelor de tratament a pacienților cu TB RR/MDR [14, 18].**

<b>Categorie</b>	<b>Descriere</b>
<b>Vindecat</b>	Pacientul cu RR/MDR TB care a efectuat cura completă de tratament pentru MDR TB conform protocolului național și nu are criterii pentru evaluare „eșec”, dar care are trei sau mai multe culturi negative, efectuate la cel puțin 30 de zile interval, după finalizarea fazei intensive.
<b>Tratament încheiat</b>	Pacientul cu RR/MDR TB care a efectuat cura completă de tratament pentru MDR TB conform protocolului național și nu are criterii pentru evaluare „eșec”, însă nu are trei sau mai multe culturi negative efectuate la cel puțin 30 de zile interval, după finalizarea fazei intensive.
<b>Eșec</b>	Pacientul cu RR/MDR TB care urmează tratament pentru MDR TB, căruia i s-a stopat tratamentul sau i s-a modificat schema de tratament cu cel puțin 2 medicamente antituberculoase, din considerentele: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ lipsa conversiei după faza intensivă, sau</li> <li>✓ reversia apărută în faza de continuare (după ce conversie), sau</li> <li>✓ apariția rezistenței dobândite suplimentare (la ftorchinolone sau injectabile de linia II), sau</li> <li>✓ apariția reacțiilor adverse majore la medicamente antituberculoase.</li> </ul>
<b>Pierdut din supraveghere</b>	Pacientul cu RR/MDR TB care a întrerupt administrarea tratamentului pentru TB MDR pentru 2 luni consecutiv sau mai mult: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pierdut din supraveghere/alte cauze;</li> <li>✓ pierdut din supraveghere/plecat temporar din țară;</li> <li>✓ pierdut din supraveghere/plecat definitiv din țară.</li> </ul>
<b>Deces</b>	Pacientul cu RR/MDR TB care decedează din orice cauză în tratamentul pentru TB MDR. La aceste cazuri se va specifica cauza decesului: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ deces prin progresarea tuberculozei;</li> <li>✓ deces din alte cauze.</li> </ul>
<b>Transfer</b>	Pacientul cu RR/MDR TB care pe parcursul tratamentului pentru MDR TB a fost transferat în altă instituție de evidență pentru continuarea tratamentului.
<b>Neevaluat</b>	Pacientul cu RR/MDR TB căruia nu s-a stabilit rezultatul tratamentului (cu acest rezultat se vor evalua pacienții eliberați din sistemul penitenciar, care încă nu au finalizat tratamentul).

### C.2.5.3. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului.

#### **Caseta 39. Criteriile de supraveghere a pacientului după finalizarea cu succes a tratamentului.**

Supravegherea activă a pacientului care a urmat tratament antituberculos, se va efectua de către medicul ftiziopneumolog.

<b>Tuberculoza sensibilă</b>	<b>Tuberculoza drogrezistentă</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata de supraveghere – 1 an după finalizarea tratamentului.</li> <li>• Periodicitatea – o dată la 6 luni.</li> <li>• Criterii de supraveghere activă: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ examen clinic (la fiecare vizită);</li> <li>✓ microscopic (6, 12 luni);</li> <li>✓ radiologic (6, 12 luni).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata de supraveghere – 2 ani după finalizarea tratamentului.</li> <li>• Periodicitatea – o dată la 6 luni.</li> <li>• Criterii de supraveghere activă: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ examen clinic (la fiecare vizită);</li> <li>✓ microscopia și cultura (6, 12, 18, 24 de luni)</li> <li>✓ radiologic (12, 24 de luni).</li> </ul> </li> </ul>



**Notă.** În caz de necesitate, examinările pot fi efectuate mai frecvent.

#### **C.2.5.4. Particularități ale managementului TB MDR/XDR [3, 6, 11, 12, 13, 14, 17].**

##### **Caseta 40. Managementul pacienților la care tratamentul TB MDR/XDR a eșuat.**

###### **Evaluarea pacienților cu risc de eșec.**

Pacienții care nu prezintă semne de ameliorare după patru luni de tratament, prezintă un risc sporit de eșec al tratamentului.

###### **Examinați datele bacteriologice.**

- Frotiurile și culturile pozitive sunt cele mai puternice dovezi că un pacient nu reacționează la tratament.
- Singură cultură pozitivă, în prezența unui răspuns clinic bun poate fi cauzată de contaminare în laborator sau de eroare. Culturile ulterioare, care sunt negative sau în care numărul de colonii este în scădere, pot ajuta la dovedirea faptului că rezultatul aparent pozitiv nu reflectă eșecul tratamentului.
- Frotiurile pozitive cu culturi negative pot fi cauzate de prezența bacililor morți și, prin urmare, nu pot indica eșecul tratamentului.
- Rezultatele repetate cu culturile și frotiurile negative la un pacient cu deteriorare clinică și radiologică pot indica faptul că pacientul are și alta boală decât TB MDR.

###### **Evaluati atent aderența.**

- Discutați cu pacientul într-o manieră non-conflictuală despre eventualele probleme de aderență.
- Dacă pacientul primește îngrijire la nivelul comunității, discutați singur cu supporterul TB drogrezistente. Luați în considerare înlocuirea supporterului TB drogrezistente, dacă DOT nu se face corect, indiferent de motiv.
- În cazul în care aderența este suspectă, luați în considerare schimbarea modului în care pacientul primește DOT. Dacă pacientul primește îngrijire pe bază unei instituții medicale, luați în considerare trecerea la altă instituția medicală. Luați în considerare internarea pacientului.

###### **Evaluati clinic pacientul.**

- Luați în considerare bolile care scad absorbția medicamentelor (de exemplu, diaree cronică) sau pot duce la imunosupresie (de exemplu, HIV/SIDA).
- Luați în considerare bolile care imită eșecul (infecție cronică cu micobacteriile non-TB).
- Revizuiți regimul de tratament în ceea ce privește antecedentele medicale, contactele, precum și toate rapoartele TSM. TSM la medicamentele de linia II trebuie efectuată, dacă nu este deja făcută.
- Modificările în tratament pot fi făcute mai devreme de 4-6 luni, dacă conversia nu este văzută și dacă există deteriorare clinică.
- Nu adăugați 1 sau 2 medicamente la un regim eșuat. Când un nou regim se începe din cauza eșecului, rezultatul final trebuie să fie înregistrat în registrul de tratament TB MDR și trebuie dat un nou număr de înregistrare a tratamentului.
- **Luați în considerare intervenția chirurgicală.**

##### **Caseta 41. Conduita pacienților cu eșec terapeutic după tratamentul TB MDR.**

- **Controlul sindromului algic și tusei, prin administrarea** la indicații antiinflamatorii nesteroidiene, expectorante sau antitusive. În anumite cazuri, se vor utiliza preparate cu potență analgezică mai mare.
- **Suport nutrițional**

- **Ameliorarea insuficienței respiratorii.** Oxigenoterapia de durată va fi utilizată la pacienții cu  $pO_2 < 55$  mmHg sau  $O_2Sat < 89\%$ . Administrarea oxigenului va fi inițiată cu 2-4 l/min prin canula nazală. Dacă sunt necesare mai mult de 5 l/min, oxigenul va fi livrat prin mască.
- **Vizite medicale permanente.** Chiar dacă terapia a fost întreruptă, vizitele medicului și ale echipei medicale vor continua.
- Continuarea administrării medicamentelor patogenetice, simptomatice.
- Asistență medicală în condiții de domiciliu/spital.
- Măsuri de control a infecției. Pacientul care nu mai urmează tratament din cauza eșecului, rămâne contagios pentru perioade îndelungate. Măsurile de control al infecției sunt importante în cazul acestor pacienți și vor fi implementate în condiții casnice sau de spital.

#### C.2.5.4.1. Suspendarea tratamentului pacienților cu TB MDR [3, 6, 11, 12, 13, 14, 17].

##### **Caseta 42. Considerente de suspendare a tratamentului antituberculos și trecerea la tratament paliativ al pacientului cu TB MDR.**

- Este nevoie de la 6 până la 8 luni pentru a evalua dacă o schimbare în planul de tratament sau de regim a fost eficientă. Dacă continuă agravarea stării generale a pacientului, în pofida măsurilor descrise mai sus, trebuie de luat în considerare eșecul tratamentului.
- Tratamentul TB MDR constă dintr-un ciclu de tratament. În cazul în care nu este atestat niciun răspuns, reevaluarea planului de regim și tratament, precum și formularea unui nou plan de acțiune sunt necesare.
- Suspendarea tratamentului medicamentos este recomandat în cazurile în care personalul medical implicat este încredințat că toate medicamentele prescrise au fost ingerate și nu există nicio posibilitate de a adăuga alte medicamente sau de a efectua intervenție chirurgicală.
- Există cel puțin trei considerente importante în suspendarea tratamentului antituberculos și trecerea la tratament paliativ:
  - ✓ calitatea vieții pacientului: medicamentele utilizate în tratamentul TB MDR au efecte adverse semnificative și, continuând administrarea lor în timp ce tratamentul a eșuat, poate provoca suferințe inutile, suplimentare;
  - ✓ interesul sănătății publice: continuarea unui tratament care eșuează poate amplifica rezistența în tulpina pacientului și va duce la o risipă de resurse. Pacienții la care regimurile de tratament a TB drogrezistente au eșuat sunt susceptibili de a avea deja tulpini foarte rezistente și continuarea tratamentului poate duce la rezistență la toate medicamentele din grupele 1-4 și mai multe medicamente din grupa 5. Aceste tulpini extrem de rezistente pot infecta, ulterior, alte persoane și va fi extrem de dificil de tratat;
  - ✓ model de îngrijiri paliative și controlul infecției TB adecvat la pacienții care nu au alternative de tratament eficient, rămânând în același timp o sursă de infecție TB.

**Notă.** Decizia suspendării tratamentului va fi luată de către Comitetul de Management TB DR.

##### **Caseta 43. Indicații pentru suspendarea tratamentului.**

Dacă starea pacientului continuă să se agraveze în pofida măsurilor întreprinse, trebuie de luat în considerare eșecul terapeutic. Nu există un set unic de parametri pentru a indica faptul că vindecarea este posibilă (sau imposibilă) sau un interval de timp absolut pentru a determina dacă un regim de tratament a eșuat. Deși nu există o definiție simplă de a determina eșecul, uneori devine clar că starea pacientului nu se va îmbunătăți în pofida tratamentului administrat. Semnele care sugerează eșec terapeutic fără opțiuni suplimentare pentru vindecarea, printre care coincidența a mai multor dintre următoarele:

- ✓ frotiuri sau culturi pozitive persistente în ultimele 8-10 luni de tratament;

- ✓ boala pulmonară progresivă extinsă și bilaterală pe radiografia toracică cu nicio opțiune pentru intervenție chirurgicală;
- ✓ rezistența de grad înalt (de multe ori TB XDR, cu rezistență suplimentară), cu nici o opțiune pentru a adăuga cel puțin doi agenți eficienți suplimentari;
- ✓ intoleranța severă a medicamentelor, care nu raspunde la toate măsurile existente pentru a o preveni și atenua;
- ✓ deteriorarea stării generale clinice, care include, de obicei, pierderea în greutate și insuficiența respiratorie.

#### **Caseta 44. Abordarea suspendării tratamentului TB MDR.**

- Abordarea suspendării tratamentului trebuie să înceapă cu discuții între echipa clinică, medicii, asistentele medicale și furnizorii de DOT implicați în îngrijirea pacientului.
- Odată ce echipa clinică decide că tratamentul trebuie suspendat, un plan clar trebuie să fie pregătit pentru abordarea pacientului și a familiei. Acest proces necesită, de obicei, mai multe vizite și poate dura câteva săptămâni. Vizitele la domiciliu în timpul procesului oferă o excelentă oportunitate de a vorbi cu membrii familiei și cu pacientul într-un mediu familiar.
- Nu este recomandat să suspende tratamentul înainte ca pacientul să înțeleagă și să accepte motivele, și să fie de acord cu tratamentul de susținere oferit.

#### **C.2.5.4.2. Tratamentul chirurgical în TB MDR [14, 29].**

##### **Caseta 45. Particularitățile tratamentului chirurgical în TB MDR.**

- La pacienții cu TB RR sau TB MDR, rezecția parțială electiv pulmonară (lobectomie sau rezecție până) pot fi utilizate în paralel cu regimul recomandat TB MDR (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în dovezi).
- Rezecția parțială a plămânilor pentru pacienții cu TB MDR este considerată numai în condițiile unor facilități chirurgicale bune, chirurghi instruiți și cu experiență, și cu o selecție atentă a candidaților.
- Tratamentul chirurgical constituie un adjuvant al chimioterapiei pentru pacienții cu procese limitate, care poate îmbunătăți, în mod semnificativ, rezultatele.
- În secțiunile chirurgicale trebuie să fie asigurate condițiile de control al infecțiilor.
- Pacienții, cu indicații pentru tratament chirurgical, trebuie să fie pe deplin informați despre riscurile intervenției chirurgicale și ale anesteziei.

##### **Indicațiile absolute pentru intervenția chirurgicală în tratamentul tuberculozei:**

- probabilitate mare de eșec al terapiei medicale la pacienții cu MDR-TB (datorită persistenței procesului cavitărilor și distrugerii pulmonare);
- hemoptizia masivă ;
- pneumotorax tensional;
- pozitivitatea persistentă a frotiului sputei, în ciuda chimioterapiei adecvate;
- risc crescut de recidivă (pe baza profilului de rezistență la medicament și a rezultatelor radiologice);
- leziuni localizate;
- progresia TB în ciuda chimioterapiei adecvate;
- hemoptizie repetată sau infecție secundară;
- polirezistența și MDR-TB;
- absența oricărui îmbunătățiri radiologice și/sau bacteriologice în primele trei până la patru luni de chimioterapie;
- efecte secundare alergice, toxice și mixte ale medicamentelor;

- boli cronice ale organelor gastro-intestinale care împiedică chimioterapia eficientă.
- Indicațiile ale tratamentului chirurgical TB pulmonare și TB MDR, TB XDR sunt urgențele medicale de prim ajutor:**
- hemoragie pulmonară profuză;
  - pneumotorax spontan tensionat.

**Urgențe:**

- progresarea ireversibilă a TB, în pofida tratamentului antituberculos adecvat;
- hemoptizie recurentă care nu poate fi oprită prin alte metode de tratament.

**Elective (opționale):**

- formele localizate de TB cavitara cu eliminarea *M. tuberculosis* continuă, confirmată prin examen bacteriologic și TSM după 4-6 luni de chimioterapie anti-TB supravegheată;
- TB MDR/XDR cu eșec;
- complicațiile și sechelele procesului TB (inclusiv TB MDR și TB XDR), inclusiv:
  - ✓ Pneumotorax spontan, hemotorax;
  - ✓ Empiem pleural, cu sau fără fistula bronhopleurală;
  - ✓ Aspergilom;
  - ✓ Fistula ganglio-bronșică,
  - ✓ Bronșiolita;
  - ✓ Pahipleuritele sau pericardită cu insuficiență respiratorie și cardiacă;
  - ✓ Stenoza post-TB a traheei și bronhiilor mari;
  - ✓ Bronșiectaziile simptomatice și cronice post-TB;

alte indicații, cum ar fi înlăturarea complicațiilor intervențiilor chirurgicale anterioare.

**Chirurgia trebuie luată în considerare atunci când:**

- boala este suficient de localizată pentru a permite intervenția chirurgicală;
- țesutul pulmonar rămas în jurul marjelor de rezecție este estimat a fi fără TB; nivelul de risc chirurgical al pacientului este acceptabil, cu o rezervă pulmonară suficientă pentru a tolera rezecția. În toate cazurile, chirurgia este indicată numai dacă este posibilă efectuarea acesteia chirurgie (rezecția plămânului sau alt tip de operație) fără a afecta semnificativ riscul funcția pulmonară a pacientului.

**Tipurile de operații efectuate:**

- Rezecții pulmonare (rezecție în pană, segmentectomie, lobectomie și bilobectomie);
- Rezecție combinată (lobectomie plus rezecție minoră);
- Pneumonectomie sau pleuropneumonectomie;
- Rezecții pulmonare cu diferite metode de corectare a volumului hemitoracelui (extrapleural pneumolysis; toraco-mioplasty; pleurectomie și decorticarea plămânilor);
- Chirurgie bronhială (deblocare, rezecție, bronho-plastică, re-amputarea ciobului);
- Toracocenteza și toracostomia (drenajul spațiului pleural);
- Pneumotorax artificial și pneumoperitoneu;
- Operații la ambii plămâni.

**Pregătirea preoperatorie:**

- Pentru pacienții care trebuie considerați în calitate de candidați pentru intervenții chirurgicale, 3 criterii majore trebuie respectate:
  - ✓ la pacient trebuie să fie forma localizată a bolii, supusă rezecției și cu o rezervă respiratorie adecvată;
  - ✓ pacientul trebuie să aibă rezistența la medicamente, cu o probabilitate foarte mare de eșec al tratamentului sau recidivă;

<p>✓ cantitatea suficientă de medicamente de linia II trebuie să fie disponibilă, pentru a asigura vindecarea după intervenția chirurgicală.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul radiologic cu HRCT pentru o evaluare detaliată a gradului de implicare a parenchimului pulmonar.</li> <li>• Testarea funcției pulmonare cu volumul expirator forțat într-o secundă (FEV1) preoperatoriu prevăzut pentru a evalua, dacă pacientul are rezervă pulmonară suficientă pentru a supraviețui rezecției pulmonare.</li> <li>• Evaluarea parametrilor de laborator (electrolitii serici, funcția renală, hepatică, analiza generală a sângelui ș.a.după indicații), ECG.</li> </ul>
<p><b>Contraindicații pentru intervenția chirurgicală:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leziuni cavitare extinse ale ambilor plămâni.</li> <li>• Testele funcției pulmonare afectate, ca volumul expirator forțat într-o secundă este mai mic de 1,5 l, în cazurile de lobectomie și mai mic de 2,0 l, unde este planificată pneumonectomia.</li> <li>• Insuficiență cardio-pulmonară gradul III-IV.</li> <li>• Indicele de masă corporală sub 40-50% din limitele normale.</li> <li>• Comorbidități severe (diabet zaharat decompensat, exacerbarea ulcerului gastro-duodenal, insuficiență hepatică sau renală).</li> <li>• TB bronșică activă.</li> </ul>
<p><b>Momentul intervențiilor chirurgicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervenția chirurgicală rezectivă trebuie să se facă, în mod ideal, la începutul terapiei, în primele luni de tratament, după conversia frotiurilor sau culturii.</li> <li>• Dacă conversia nu este posibilă, atunci cel puțin trei luni de tratament anti-TB este recomandat înainte de intervenția chirurgicală.</li> <li>• Rezecția chirurgicală trebuie să fie cronometrată, atunci când pacientul are cea mai bună șansa posibilă de vindecare. Astfel, intervenția poate fi mai precoce în cursul bolii, când riscul morbidității și mortalității pacientului este mai mic, de exemplu, atunci când boala este încă localizată într-un plămân sau un lob pulmonar.</li> <li>• Abordare multidisciplinară este esențială în tratamentul acestor pacienți și deciziile importante trebuie luate în comun de către pneumologi, chirurghi, anesteziști și alți specialiști.</li> </ul>
<p><b>Managementul post-operator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgezie adecvată, inclusiv utilizarea de opiacee;</li> <li>• Reabilitarea respiratorie prin crearea unui program personalizat de exerciții;</li> <li>• Radiografia toracică zilnică în primele două sau trei zile;</li> <li>• Bronhoscopie, la necesitate;</li> <li>• Eliminarea revărsatelor toracice, până când producția de lichid se termină după rezecția pulmonară</li> <li>• Gestionarea pacientului cu atenție, cu accent special pe evitarea dezvoltării complicațiilor postoperatorii, cum ar fi fistule, prezența spațiului pleural rezidual și empiem;</li> <li>• Transferul pacienților din unitatea de terapie intensivă se efectuează când este stabil hemodinamic.</li> <li>• Pacienții reîncep regimul terapeutic anti-TB oral după operație, cu adaptarea schemei de tratament în dependență de rezultatul analizei bacteriologice a materialului chirurgical excizat (țesutul pulmonar eliminat va fi examinat microscopic și cultură).</li> </ul> <p><b>Durata tratamentului antituberculos după o intervenție chirurgicală:</b></p> <p>Este necesar ca toți pacienții cu TB (în special TB M / XDR) să rămână în tratamentul anti-TB pentru o perioadă suficientă pentru asanarea leziunilor rămase.</p>

Durata tratamentului anti-TB va depinde de statutul bacteriologic al pacientului la momentul intervenției chirurgicale:

- pacienți cu cultură pozitivă la momentul intervenției chirurgicale:
  - ✓ cu TB susceptibilă - patru până la șase luni după conversia culturii
  - ✓ cu MDR-TB - cel puțin 18 luni după conversia culturii
  - ✓ cu XDR-TB - cel puțin 24 de luni după conversia culturii;
- pacienți cu culturi negative la momentul intervenției chirurgicale:
  - ✓ cu TB susceptibilă, cel puțin patru luni după intervenția chirurgicală
  - ✓ cu M / XDR-TB, de la șase până la opt luni după intervenția chirurgicală (în funcție de recuperarea postoperatorie).

Durata chimioterapiei postoperatorii depinde, de asemenea, de starea clinică individuală a fiecărui pacient (comorbidități, particularitățile de evoluție a TB, de extinderea intervenției chirurgicale).

### **C.2.5.5. Managementul co-infecției TB/HIV [3, 8, 14, 15, 21, 23, 24, 25, 33].**

#### **Caseta 46. Particularitățile TB la persoanele HIV infectate.**

##### **Particularitățile clinice ale TB la persoanele HIV infectate:**

- mai frecvent, se depistează TB extrapulmonară;
- TB cu afectare poliorganica;
- TB miliară.

##### **La pacienții cu TB EP HIV-infectați se lezează:**

- ganglioni limfatici intratoracici, intraabdominali, periferici (cervicali, axilari, inghinali);
- membranele seroase (pleurezie, pericardită, peritonită);
- SNC (meningită, tuberculom cerebral);
- oase;
- pielea și țesutul adipos subcutanat (abcès rece).

##### **La persoanele infectate HIV, mai frecvent, se constată:**

- TB formă abacilară;
- tabloul radiologic atipic.

##### **Tabloul radiologic al TB P la persoanele în stadiile precoce ale infecției HIV:**

- afectarea preponderent a segmentelor pulmonare apicale;
- prezența cavităților în țesutul pulmonar;
- pleurezia.

##### **Tabloul radiologic al TB P la persoanele în stadiile tardive ale infecției HIV:**

- lipsa cavităților;
- afectarea GL intratoracici;
- afectarea segmentelor medii și bazale;
- diseminarea pulmonară miliară;
- aspectul radiologic reticulonodular.

#### **Caseta 47. Screening-ul HIV la bolnavii cu TB.**

- Consilierea și testarea voluntară la HIV este indicată obligatoriu tuturor persoanelor, de toate vârstele cu TB prezumtivă sau, deja, confirmată.
- Testarea la HIV se va face doar după o consiliere pre-test și obținerea consimțământului. În toate situațiile va fi promovată testarea voluntară, confidențială.
- Pacienților cu TB prezumtivă sau confirmată, testul HIV le este recomandat la prima vizită la medicul de familie și obligatoriu trebuie efectuat la prima vizită la medicul ftiziopneumolog (în cazul când nu a fost testat de AMP).

#### **Caseta 48. Screening-ul tuberculozei la persoanele HIV pozitive.**

Programul Național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală, în strânsă colaborare cu Programul Național de control TB trebuie să asigure depistarea formelor active de tuberculoză la persoanele care trăiesc cu HIV.

În momentul când persoana este identificată a fi HIV pozitivă, se va aplica minimumul de investigații pentru diagnosticul tuberculozei.

Având în vedere riscul sporit de TB, toate persoanele care trăiesc cu HIV, indiferent unde primesc tratamentul, trebuie examinați cu regularitate pentru TB - de fiecare dată, când vizitează un centru medical sau la fiecare contact cu un lucrător medical.

La fiecare vizită la medicul infecționist sau medicul de familie a PTH screening-ul pentru TB trebuie să înceapă cu verificarea unui simptom din următoarele 4 simptome:

- ✓ tuse prezentă;
- ✓ febră;
- ✓ pierderea ponderală;
- ✓ transpirație nocturnă.

Prezența unuia sau mai multora dintre aceste simptome sugerează necesitatea de a efectua teste de diagnostic TB.

În cazul în care pacienții care trăiesc cu infecția HIV prezintă semne clinice caracteristice TB P sau TB EP sau dacă este depistat un contact recent cu un bolnav de TB, este necesar de efectuat o examinare pentru diagnosticul TB activă.

Pentru excluderea sau confirmarea diagnosticului TB se efectuează:

- ✓ Examinarea clinică;
- ✓ Examenul radiologic;
- ✓ Microscopia sputei la BAAR;
- ✓ Investigații Xpert MTB/RIF;
- ✓ Investigații microbiologice a sputei prin metode culturale

La persoanele cu simptome de TB extrapulmonară trebuie să fie efectuate examinări microbiologice (BAAR, Xpert MTB/RIF sau cultură) ale materialelor obținute prin aspirație sau biopsia țesuturilor; la pacienții cu semne de infecție diseminată sau de imunodeficiență progresivă pot fi utile hemoculturile.

În cazurile când se presupune TB extrapulmonară, se recomandă examinări suplimentare, inclusiv HRCT și alte metode adecvate (dacă sunt disponibile).

În cazul în care diagnosticul de TB rămâne neconfirmat, poate fi utilă, pentru a exclude infecțiile bacteriene nespecifice, o cură de tratament complet cu antibiotice ce au un spectru larg de acțiune nu mai mult de 10-14 zile. Dacă efectul de la tratamentul nespecific lipsește, diagnosticul TB poate fi stabilit în baza criteriilor clinice, radiologice, epidemiologice.

#### Caseta 49. TARV la persoanele cu co-infecție TB/HIV.

- TARV se indică la toate persoanele cu infecția HIV și TB activă, indiferent de numărul de celule CD4.
- Terapia antiretrovirală este recomandată tuturor pacienților cu HIV și TB DR care necesită medicamente antituberculoase de linia a doua, indiferent de numărul de celule CD4, cât mai devreme (în primele 8 săptămâni) după inițierea tratamentului antituberculos (recomandare puternică, dovezi de calitate foarte scăzută).
- TARV se va iniția cât mai curând, în primele 8 săptămâni, de la debutul tratamentului antituberculos.
- Persoanele care trăiesc cu HIV și bolnavii de tuberculoză cu imunodeficiență pronunțată (celule CD4 mai mic de 50 celule/mm<sup>3</sup>), trebuie să înceapă imediat TARV - în primele 2 săptămâni de la inițierea tratamentului antituberculos.
- În prezența meningitei tuberculoase TARV trebuie amânată până la finalizarea fazei intensive de tratament TB.
- În cazul pacienților HIV pozitivi, fără TB MDR, un regim TARV de prima linie trebuie să includă doi inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază, plus un inhibitor non-nucleozidic de revers-transcriptază. Regim TARV de prima linie preferat este TDF + FTC(3TC) + EFV sau TDF+FTC(3TC)+DTG cu DTG 50mg suplimentar .
- Utilizarea DTG, LPV/r și RAL cu schemele de tratament antituberculos care conțin Rifampicinum\* vor necesita ajustarea dozei. Utilizarea ATV/r și DRV/r nu este recomandată în combinație cu Rifampicinum\*.
- În cazurile când nu sunt posibile combinațiile cu **Rifampicinum\*** se va utiliza **Rifabutinum\***.
- Decizia inițierii tratamentului ARV și modificarea schemei de tratament aparține medicului infecționist.

\*Produce medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

#### Caseta 50. Tratamentul TB la persoanele cu co-infecție TB/ HIV.

- La începutul tratamentului va fi examinată sputa prin metode rapide și prin metoda culturală cu TSM la toți pacienții.
- Tratamentul TB are prioritate în raport cu TARV.
- Tratamentul TB trebuie început din momentul stabilirii diagnosticului de TB activă.
- Tratamentul TB se efectuează conform schemelor standarde de tratament cu administrare zilnică a tratamentului.
- Răspunsul terapeutic optimal se obține, dacă schema terapeutică include H și R.
- R este indicată pe toată durata tratamentului.
- Compoziția regimului de tratament pentru TB MDR nu diferă de obicei în mod substanțial pentru persoanele care trăiesc cu HIV. Trebuie de evitat câteva interacțiuni medicamentoase (de exemplu, Bedaquilinum și Efavirenzum).
- La toți pacienții cu co-infecția TB/HIV pozitivi se va asocia tratamentul preventiv cu **Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum** 960 mg pe zi, per os, pe toată durata tratamentului antituberculos.

**Notă.** Datele disponibile indică faptul că **Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum** este efectiv în prevenirea pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jirovecii* și encefalitei cauzate de *Toxoplasma gondii*, și, probabil, o serie de alte infecții bacteriene la persoanele care trăiesc cu HIV și TB.

La încheierea tratamentului TB pentru toate persoanele cu TB și HIV trebuie de luat decizia despre finalizarea utilizării profilactice a Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum: administrarea



**Sulfamethoxazolom + Trimethoprimum** poate fi întreruptă la persoanele cu CD4 peste 350 celule/mm<sup>3</sup> mai mult de trei luni de la inițierea TARV.

#### **Caseta 51. Interacțiunea dintre preparatele antituberculoase și antiretrovirale.**

- Unele medicamente antituberculoase reduc nivelul seric al preparatelor antiretrovirale.
- În situațiile în care **TARV a fost început anterior stabilirii diagnosticului de TB**, se vor asocia ambele terapii, luându-se în considerație interacțiunea dintre R și preparatele antiretrovirale.
- Regimurile care conțin Rifampicinum\* și Rifapentinum\* nu trebuie administrate persoanelor care primesc inhibitori de protează sau nevirapină.
- Regimul de 3 luni cu Rifapentinum\* și Isoniazidum săptămânal poate fi administrat pacienților care primesc regimuri antiretrovirale pe bază de Efavirenzum fără ajustarea dozei, potrivit unui studiu efectuat în farmacocinetică.
- S-a constatat că administrarea Rifapentinum\* cu Raltegravirum\* este sigură și bine tolerată.
- Regimurile care conțin Rifapentinum\* nu trebuie administrate cu Dolutegravirum până când nu sunt disponibile mai multe informații.

#### **Interacțiunea dintre preparatele anti-TB de linia a doua și antiretrovirale.**

**Bedaquilinum:** Acest medicament este metabolizat de către CYP3A4 și are interacțiuni medicamentoase cu multipli inhibitori de protează și inhibitorii non-nucleozidici de revers-transcriptază.

**Ethionamidum\*/Protionamidum\*.** Pe baza informațiilor limitate existente despre metabolismul thiamidelor (Ethionamidum\* și Protionamidum\*), această clasă de medicamente poate avea interacțiuni cu medicamentele antiretrovirale. Ethionamidum\*/ Protionamidum\* sunt metabolizate de sistemul CYP450, deși nu se știe care dintre enzimele CYP sunt responsabile. Date certe privind necesitatea modificării dozelor Ethionamidum\*/ Protionamidum\* și/sau medicamentelor antiretrovirale în timpul tratamentului concomitent al TB drogrezistente și HIV nu sunt.

#### **Caseta 52. Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS).**

**IRIS** - agravarea paradoxală a stării clinice după inițierea TARV – la 1/3 dintre pacienții cu co-infecția TB/HIV și apare ca rezultat al reconstruirii imune datorate administrării simultane a TARV. Mai frecvent, la pacienții cu nivelul CD4 foarte jos (<100 celule/mm<sup>3</sup>).

Se manifestă în primele 2-8 săptămâni de la inițierea TARV prin:

- ✓ febră înaltă;
- ✓ apariția sau majorarea GL periferici sau mediastinali;
- ✓ extinderea leziunilor în SNC;
- ✓ extinderea procesului la Rg OCT.

Pacienții cu SIDA avansată pot prezenta agravare clinică din cauza altor motive. Noi infecții oportuniste sau infecții subclinice anterioare pot fi demascate după reconstituirea imună și pot provoca agravarea clinică.

IRIS poate fi, de asemenea, confundată cu esec al tratamentului TB, iar la pacienții co-infecțați TB/HIV poate progresa din cauza rezistenței la medicamente.

Managementul IRIS este complex și depinde de starea clinică a pacientului și a organului și de gradul de implicare.

La pacienții cu IRIS în forme ușoare se administrează medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, iar în formele moderate și severe ale bolii pentru ameliorarea stării clinice și reducerea timpului de spitalizare se prescriu corticosteroizi - Prednisolonum în doză de 1-1,5 mg /kg pe zi, timp de cel puțin 2 săptămâni, urmate de o reducere treptată a dozei timp de cel puțin o lună.

**Caseta 53. Tratamentul preventiv al TB la persoanele infectate cu HIV.**

Efectuarea tratamentului preventiv al TB la persoanele care trăiesc cu HIV este un element-cheie al asistenței medicale în procesul de prevenire a TB la persoanele care trăiesc cu HIV.

- Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire HIV. Tratamentul trebuie acordat acestor persoane indiferent de gradul de imunosupresie, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate (recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate).
- Medicii infecționiști din serviciile de tratament și îngrijire pentru infecția HIV sunt responsabili pentru efectuarea acestui tratament.
- Terapie preventivă cu Isoniazidum pe durata cel puțin 6 - 9 luni este indicată:
  - ✓ persoanelor care trăiesc cu HIV, indiferent de gradul lor de imunodeficiență, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate;
  - ✓ tratamentul preventiv se efectuează cu Isoniazidum 10 mg/kg la copii și 5 mg/kg la adulți (doza nu va depăși 300 mg în 24 de ore), cu administrare zilnică.
- Rifapentinum\* și Isoniazidum săptămânal timp de 3 luni pot fi oferite ca o alternativă la 6 luni de monoterapie cu Isoniazidum ca tratament preventiv atât pentru adulți, cât și pentru copiii (recomandare condiționată, dovezi de calitate moderată).

**Notă:** regimurile care conțin Rifampicinum\* și Rifapentinum\* trebuie prescrise cu precauție persoanelor care trăiesc cu HIV care sunt pe TARV din cauza interacțiunilor medicamentoase potențiale.

- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum la adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV și este puțin probabil să aibă boală TB activă trebuie să fie administrat indiferent de gradul de imunosupresie, istoricul tratamentului antituberculos anterior și sarcina (recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută).

**Notă:** Utilizarea testului tuberculic este încurajată ori de câte ori este posibil, dar nu este o condiție prealabilă pentru tratamentul preventiv.

- Se va efectua numai după excluderea TB active și semnarea de către pacient a consimțământului informat.
- Prolungirea duratei tratamentului preventiv, se va decide individual, în cazul fiecărui pacient, reieșind din riscurile clinico-epidemiologice.
- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum impune administrarea Pyridoxinum (vitamina B<sub>6</sub>) în doză de 25 mg zilnic.
- În prezența hepatitei (acute sau cronice) sau a simptomelor de neuropatie periferică, precum și utilizarea frecventă și abuzivă de alcool, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului din cauza unui risc mai mare de reacții adverse.

**Notă.** Utilizarea unui singur medicament (Isoniazidum) în timpul tratamentului preventiv nu crește riscul apariției formelor rezistente de TB la Isoniazidum.

**Tabelul 24. Monitorizarea pacienților care primesc tratament antituberculos și TARV.**

Evaluarea	Săptămâni				Luni											
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Anamnestical bolilor TB și HIV	X														X	
Examenul obiectiv	X	X	X	X	X			X							X	
Comorbidități	X							X							X	
Examenul microbiologic la MBT*	X			X	X		X	X		X						

Aderența la tratament (primirea medicamentelor anti-TB și antiretrovirale)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Testele de laborator de rutină: ✓ nivelul de hemoglobină; ✓ hemoleucogramă completă și numărul de trombocite; ✓ testele funcționale hepatice (ALT, AST și bilirubina); ✓ creatinina; ✓ analiza generală urinei.	X			X				X						X
Numărul limfocitelor CD4	X							(X)						
Încărcătura virală (dacă este disponibilă)	X							(X)						X
Examenul radiologic OCT	X							X						X
Examinarea ginecologică	X							X						X
Testul la sarcină	X													X

X: obligatoriu; (X): opțional.

\* se va efectua la sfârșitul lunii a treia și a opta, în cazul în care pacientul urmează schemă de tratament TB de opt luni. Pacienții cu TB MDR trebuie să facă lunar examenul sputei.

### C.2.5.6. Tratamentul TB în situații speciale.

#### Caseta 54. Particularitățile tuberculozei în perioada sarcinii și alăptării [3, 10, 14, 33].

- Cele mai sensibile la infecția TB sunt femeile în primul trimestru de sarcinii și după avort.
- Cele mai frecvente forme de TB în perioada sarcinii sunt:
  - ✓ Pleurezia tuberculoasă;
  - ✓ TB pulmonară infiltrativă cu distrucție;
  - ✓ TB miliară.
- În caz de TB netratată crește riscul infectării intrauterine a fătului (TB congenitală).
- La gravidele care suferă de TB se constată nașterea prematură de 2 ori mai frecvent (îndeosebi la pacientele din grupele social-vulnerabile):
  - ✓ nou-născuții se îmbolnăvesc mai frecvent;
  - ✓ copiii se nasc subponderali;
  - ✓ de 6 ori crește riscul mortalității perinatale.

#### Caseta 55. Planificarea familiei în perioada tratamentului tuberculozei.

- Înainte de inițierea tratamentului anti-TB, la femeile de vârstă fertilă trebuie exclusă prezența sarcinii. Astfel, înainte de a iniția tratamentul este recomandabilă efectuarea testului de sarcină și consultația medicului ginecolog.
- Examenul radiologic OCT la femeile de vârstă fertilă se face între 5-a și a 10-a zi a ciclului menstrual.
- **Rifampicinum\*** scade eficacitatea contraceptivelor orale. Pacientele pot alege un contraceptiv oral, care conține o doză mare de estrogen (50 µg), medroxiprogesteron IM sau metodele de barieră (diafragmă, prezervativ, dispozitivul intrauterin (DIU sau sterilet).

- Femeile de vârstă fertilă, bolnave de TB, trebuie informate despre posibilele complicații în timpul sarcinii.

### **Caseta 56. Particularitățile tratamentului tuberculozei în perioada sarcinii și alăptării.**

**TB și sarcina sunt două condiții care se influențează reciproc negativ, iar asocierea lor se însoțește de un prognostic prost. TB activă în timpul sarcinii trebuie tratată. Netratată, duce la consecințe grave atât pentru mamă cât și pentru copil. Debacilarea gravidei cu TB este prioritară.**

- Tratamentul antituberculos trebuie inițiat imediat după stabilirea diagnosticului.
- Preparatele antituberculoase de linia I pot fi folosite cu siguranță în timpul sarcinii și alăptării cu excepția Streptomycinum\*. **Rifampicinum\*** poate crește metabolismul Phytomenadionum (vitamina K), generând tulburări de coagulare. Se recomandă administrarea profilactică de Phytomenadionum mamei și nou-născutului, în caz că mama a urmat **Rifampicinum\*** în timpul sarcinii.

#### **Pentru mamă:**

- Phytomenadionum per oral: 10 mg/zi timp de 15 zile înainte de data preconizată a nașterii;
- Necătând la profilaxia maternă, copilul are nevoie de Phytomenadionum administrată intramuscular, pentru a preveni boala hemoragică a nou-născutului.

#### **Pentru nou-născut:**

- Phytomenadionum intramuscular: o singură doză - 1mg, în ziua nașterii.
- Femeilor însărcinate sau care alăptează și urmează tratament cu **H** li se recomandă suplimentarea zilnică cu 10-25 mg de Pyridoxinum. În plus, copilul alăptat trebuie să primească Pyridoxinum peroral 5 mg/zi.
- În cazul TB MDR:
  - ✓ tratamentul cu preparatele de linia II e posibil de indicat din trimestrul II de sarcină sau mai devreme, în cazul în care este pusă în pericol viața și sănătatea mamei sau a copilului;
  - ✓ în astfel de cazuri, se recomandă să fie individualizat un regim lung, pentru a include componente cu un profil de siguranță bine stabilit;
  - ✓ fortificarea tratamentului se va efectua după naștere, prin asocierea altor preparate;
  - ✓ **Amikacinum, Streptomycinum\*, Protionamidum\* și Ethionamidum\*** sunt de obicei contraindicate în timpul sarcinii;
  - ✓ în sarcină trebuie evitată administrarea aminoglicozidelor (efect ototoxic la făt) și **Ethionamidum\*** (potențează sindromul dispeptic la gravide și are efect teratogen);
  - ✓ **Levofloxacinum, Cycloserinum\*** și **PAS** - sunt date limitate, privind siguranța utilizării de lungă durată în timpul sarcinii, dar sunt considerate medicamentele de alegere pentru tratamentul TB MDR în timpul sarcinii;
  - ✓ date privind siguranța **Bedaquilinum** și **Delamanidum\*** în sarcină și în timpul alăptării lipsesc;
  - ✓ rezultatele tratamentului și evoluția sarcinii, precum și supravegherea post-partum pentru anomalii congenitale trebuie documentate pentru a ajuta la informarea viitoarelor recomandări pentru tratamentul TB MDR în timpul sarcinii.
- În perioada de alăptare se administrează schema completă de tratament antituberculos.
- În cazul diagnosticării la mamă TB RR/MDR va fi încurajată alimentația artificială.
- Pe toată perioada de alăptare se recomandă respectarea măsurilor de control al infecției.

\*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

### **Caseta 57. Tratamentul TB în cazul asocierii cu alte patologii [3, 11, 13, 14, 33].**

#### **Boală renală cronică:**

- În cazul TB sensibile regimul inițial de tratament include 2 HRZE, urmat de 4 HR.

- Dozele și frecvența administrării preparatelor se vor ajusta în funcție de clearance-ul creatininei (vezi Anexa 16).
- **Isoniazidum** se administrează cu **Pyridoxinum** pentru a preveni neuropatia periferică;
- Preparatele de linia a II-a se vor administra cu mare atenție, ajustând doza și frecvența administrării lor în funcție de clearance-ul creatininei (vezi Anexa 16).
- Monitorizarea creatininei se va face săptămânal, iar în cazul insuficienței renale grave, mai frecvent.

#### **Etilism cronic, narcomanie și dereglări neuropsihice:**

- Este indispensabilă consultația medicului psihiatru, narcologului.
- Încurajarea stopării consumului de băuturi alcoolice și stupefiantelor.
- **Cycloserinum\*** nu prezintă o contraindicație absolută la bolnavii cu afecțiuni psihice, dar administrarea ei necesită monitorizare.
- Stările psihice grave (psihoze, tentative suicidale) necesită ajutorul serviciului psihiatric de urgență.
- Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase (clinic și laborator).
- Terapia de substituție cu opioide, în cazul narcomaniei, contribuie la menținerea aderenței la tratamentul antituberculos.
- **Rifampicinum\*** reduce semnificativ eficiența și concentrația Methadonum: doza Methadonum trebuie ajustată (crescută) pentru a menține un efect substitutiv. Ca alternativă, Rifampicinum\* poate fi înlocuită cu Rifabutinum\*, deoarece nu există date privind posibilele interacțiuni medicamentoase între Rifabutinum\* și Methadonum.

#### **Boli hepatice:**

- Preparatele cu acțiune hepatotoxică sunt considerate: Z, R, H.
- Pacienții vor face testele funcției hepatice înainte de a iniția tratamentul.
- Monitorizarea probelor ficatului, protrombinei, ureei, creatininei - o dată la 7-10 zile, iar la stabilizarea acestora - lunar.
- Dacă nivelul seric al transaminazelor este crescut de peste 3 ori, vor fi administrate unul din regimurile de mai jos (cu cât mai gravă și instabilă este afecțiunea ficatului, cu atât mai puține medicamente hepatotoxice vor fi utilizate):
  - ✓ În prezent, nu există linii directoare stabilite pentru terapia antituberculoasă în afecțiunile hepatice. Se propune ca schema de tratament să nu includă mai mult de 2 medicamente hepatotoxice (RIF și INH) la pacienții cu ciroză hepatică și funcție hepatică stabilă [Child-Turcotte-Pugh (CTP)  $\leq 7$ ]; doar un singur medicament hepatotoxic (RIF sau INH) la cei cu disfuncție hepatică avansată (CTP 8-10) și fără medicamente hepatotoxice - disfuncție hepatică foarte avansată (CTP  $\geq 11$ ). Protocolul standard trebuie urmat pentru monitorizarea hepatotoxicității legate de tratamentul antituberculos și pentru regulile de oprire și de reintroducere la toți acești pacienți.
- Se vor examina pacienții la markerii hepatitelor virale (HCV, HCB).
- Examinarea ecografică a organelor interne.
- În cazul hepatitei acute se va recurge la stoparea tratamentului antituberculos până la înlăturarea simptomelor hepatitei.

#### **Gastrita și boala ulceroasă:**

- Preparatele antituberculoase vor fi asociate tratamentului pentru maladia gastrică.
- FGDS.
- Examinarea ecografică a organelor interne.

#### **Diabetul zaharat:**

- **Isoniazidum** reduce activitatea Insulinei.
- Monitorizarea glicemiei cu menținerea glucozei serice la cifrele normale.

- Monitorizarea K, creatininei serice săptămânal - în prima lună de tratament, ulterior, o dată pe lună.
- În cazul majorării creatininei serice este necesară corecția dozelor preparatelor antituberculoase și monitorizarea nivelului creatininei serice săptămânal, până la stabilizarea lui.
- Consultația oftalmologului - anual (fundul ochiului).
- Monitorizarea cifrelor tensiunii arteriale, cu indicarea tratamentului hipotensiv în cazul hipertensiunii arteriale.

#### Stări convulsive:

- În cazul anamnezei agravate de prezența stărilor convulsive, este necesar de asigurat controlul medicamentos al crizelor convulsive, până la inițierea tratamentului antituberculos.
- Excluderea Cs din schema de tratament în cazul bolnavilor cu crize convulsive active, ce nu pot fi controlate medicamentos.
- **Isoniazidum** în doză mare, de asemenea, are un risc înalt de convulsii și trebuie evitată la pacienții cu boli convulsive active.
- Doza profilactică a **Pyridoxinum** propusă pentru pacienții cu risc, care primesc Isoniazidum este de 10 - 5 mg/zi; pentru pacienții cu risc, care primesc **Cycloserinum\***, doza Pyridoxinum este de 25 mg pentru fiecare 250 mg de Cycloserinum\* zilnic.
- **Isoniazidum** și **Rifampicinum\*** pot reduce acțiunea unor preparate anticonvulsive.

\*Produce medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

#### Caseta 58. Tratamentul adjuvant cu corticosteroizi.

##### Corticosteroizii sunt indicați în caz de:

- Meningită tuberculoasă (toate stadiile) - terapie inițială cu corticosteroizi (Dexamethasonum sau Prednisolonum), pe o perioadă de 6-8 săptămâni (recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).
- Exsudat: revărsat pleural cu dificultăți respiratorii severe; revărsat pericardic.
- Pericardită tuberculoasă - terapie inițială cu corticosteroizi adjuvanți (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor).
- Compresii: laringită cu obstrucție a căilor respiratorii superioare; TB tractului urinar (cu scopul prevenirii stenozei ureterale); hipertrofia ganglionilor limfatici cu compresie bronșică sau arterială.
- Reacții paradoxale cu pericol pentru viață (IRIS), la începutul TARV sau al tratamentului tuberculozei.

Tratamentul propus este **Prednisolonum** per os, timp 3-4 săptămâni, în funcție de severitatea simptomelor și de răspunsul clinic:

- ✓ copii: 2 mg/kg o dată pe zi, dimineața, până la 4 mg/kg, o dată pe zi la copiii în stare gravă (max. 60 mg o dată pe zi);
- ✓ doza trebuie redusă, în mod treptat, în ultimele 2 săptămâni.

##### Stoparea bruscă a corticosteroizilor poate duce la insuficiența suprarenală acută.

**Notă.** Toate pleureziile, indiferent de etiologie, se pot resorbi sub corticoterapie în faza inițială a bolii. Corticoterapia poate fi utilizată în cazul în care există certitudine de diagnostic, altfel poate crea confuzii, dacă este administrată simultan cu medicamentele antituberculoase.

#### C.2.6. Controlul tuberculozei în locurile de detenție.

##### Caseta 59. Generalități.

Locurile de detenție cuprind:

- Izolatoarele de detenție preventivă (IDP) din cadrul Comisariatelor de Poliție ale Inspectoratului General de Poliție al Ministerului Afacerilor Interne;
- Penitenciarele din cadrul Departamentului Instituțiilor Penitenciare al Ministerului Justiției.

#### **Caseta 60. Particularitățile și tacticile de control ale tuberculozei în locurile de detenție.**

Activitățile din cadrul IDP prevăd asigurarea continuității tratamentului antituberculos în caz de reținere a unei persoane cu TB, întreținerea izolată și referirea către medicul ftiziopneumolog din cadrul IMSP teritorial al reținuților cu semne suspecte la TB.

##### **IDP va efectua:**

- Identificarea persoanelor cu semne sugestive pentru tuberculoză, deținute în izolatoarele de detenție provizorie (IDP) ale comisariatelor de poliție (CP), și izolarea persoanelor deținute suspecte la tuberculoză sau cu diagnostic confirmat în celule separate.
- Trimiterea interpelărilor timp de 24 de ore de felcerul IDP, către cabinetele de ftiziopneumologie teritoriale ale MSMPS pentru stabilirea aflării la evidență a persoanelor deținute bolnave/suspecte la tuberculoză;
- Asigurarea accesului medicului ftiziopneumolog în IDP, pentru consultația persoanelor suspecte.
- Transferarea în termeni cât mai restrânși (până la 72 de ore) a persoanelor deținute în IDP, bolnave de tuberculoză pentru tratament în IUP al DIP al MJ;
- Realizarea, până la transferarea bolnavilor de tuberculoză din IDP în IUP al DIP al MJ, a tratamentului direct observat al persoanelor deținute cu diagnosticul stabilit de tuberculoză, în conformitate cu indicațiile medicului ftiziopneumolog;
- Tratamentul direct observat se va realiza sub supravegherea felcerului IDP cu completarea zilnică a formularelor de tratament al bolnavilor.
- La transferarea deținuților din IUP al DIP al MJ, pentru acțiuni de urmărire penală sau examinarea dosarului în instanța de judecată, în teritoriile administrative ale republicii, felcerul IDP al CP va informa medicul ftiziopneumolog teritorial despre deținutul bolnav sosit, pentru a efectua tratamentul direct observat sub control, cu completarea zilnică a formularului de tratament;
- În cazul eliberării din arest, felcerul IDP va informa medicul ftiziopneumolog teritorial despre aceasta și va transmite documentația medicală a pacientului pentru continuarea tratamentului;
- În cazul condamnării reținuțului, documentația medicală – anexată la dosar, se va transmite serviciului respectiv al MJ, pentru continuarea tratamentului bolnavului în dinamică.

#### **Caseta 61. Activitățile de control ale tuberculozei în sistemul penitenciar.**

**Depistarea bolnavilor** în sistemul penitenciar este orientat în 2 direcții:

- depistarea bolnavilor din rândul simptomaticilor;
- examinarea contingentului de deținuți asimptomatici.

##### Depistarea în rândul simptomaticilor:

- se va efectua prin metoda activă și pasivă;
- deținuții din contingentul instituțiilor penitenciare, în caz de apariție a semnelor sugestive pentru TB, sunt izolați în camerele pentru cei suspecți la TB, după care vor fi transferați în spitalul penitenciar;
- persoanele inculpate cu semne sugestive, aflați în izolatorul de urmărire penală, vor fi izolați în camere separate, după care vor fi investigați de serviciul medical al instituției penitenciare.

##### Depistarea în rândul asimptomaticilor:

- se va efectua prin examenul radiologic;
- în primele 72 de ore de la intrarea în sistemul penitenciar;
- periodic, se va planifica în rândul contingentului instituțiilor penitenciare.

##### **Tratamentul tuberculozei în sistemul penitenciar:**

- se realizează în IUP și în spitalul penitenciar;
- în instituțiile de tratament anti-TB, pacienții sunt amplasați separat de alți deținuți și între ei, în baza rezultatului microbiologic și a testului de sensibilitate.
- asigurarea continuității tratamentului antituberculos la plasare în penitenciar și în caz de eliberare este un component important din punctul de vedere al sănătății publice.

**Izolarea deținuților cu tratament suspendat:**

- deținuții cu TB MDR, la care s-a suspendat tratamentul (la decizia CMC a spitalului penitenciar sau/și în baza recomandării Comitetului de Management TB DR), se vor întreține separat de deținuții în tratament sau sănătoși, într-un sector special amenajat din cadrul penitenciarului nr. 17 Rezina.

### **C.2.7. Strategii pentru creșterea ratei de succes a tratamentului antituberculos.**

Utilizarea diverselor tehnici, prin abordarea centrată pe pacient, axate pe îmbunătățirea complianței și aderenței la tratamentul antituberculos, influențează direct creșterea ratei de succes [4, 9, 17, 20, 26, 28, 32, 45, 48, 53].

**Caseta 62. Aderența și complianța la tratamentul antituberculos.**

**Complianță** – modalitate prin care compartamentul pacientului coincide cu respectarea prescripțiilor medicului și implicarea activă a pacientului în actul terapeutic prin informarea sa și cooptarea la decizia medicală.

**Aderență** – administrarea cu strictețe de către pacient a medicamentelor prescrise de medic pe întreaga durată a tratamentului și atragerea acestuia la tratament, pentru ca acesta să urmeze întregul curs de tratament.

**Non-aderență** reprezintă refuzul sau incapacitatea de a administra medicamentele prescrise de către medic. Comportamentul non-aderent reprezintă cea mai mare problemă în controlul TB și poate avea consecințe grave.

**Caseta 63. Îngrijire și suport pentru pacienții cu TB sensibilă și TB MDR/RR [12, 14, 33, 37, 38].**

- Educația și consilierea în domeniul sănătății privind boala și aderența la tratament trebuie furnizate pacienților care urmează tratament TB (recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).
- Un pachet de intervenții pentru aderență la tratament poate fi oferit pacienților care urmează tratament TB, împreună cu selectarea unei opțiuni adecvate de administrare a tratamentului (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor).
- Una sau mai multe dintre următoarele intervenții de aderență la tratament (complementare și care nu se exclud reciproc) pot fi oferite pacienților care primesc tratament TB sau furnizorilor de servicii medicale:
  - ✓ urmărirea (tragers) sau monitorizarea digitală a medicamentelor (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor);
  - ✓ suport material pentru pacient (recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor);
  - ✓ suport psihologic pentru pacient (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor);
  - ✓ educația personalului (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor).
- Pacienții care urmează tratamentul de tuberculoză pot beneficia de următoarele opțiuni de tratament:
  - ✓ se recomandă tratamentul direct observat (DOT) în comunitate sau la domiciliu în raport cu DOT în instituțiile medicale sau cu tratament nesupravegheat (recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor);
  - ✓ DOT administrat de furnizori instruiți sau de asistenți medicali este recomandat în raport cu DOT administrat de membrii familiei sau tratament nesupravegheat (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor);



- ✓ tratamentul video observat (VOT) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de furnizorii de servicii medicale și de pacienți (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor).
- Pacienții cu TB MDR trebuie tratați utilizând în principal îngrijiri ambulatorii, mai degrabă decât modele de îngrijiri bazate pe spitalizare (recomandare condiționată, dovezi de calitate foarte scăzută).
- Un model descentralizat de îngrijire este recomandat față de un model centralizat pentru pacienții cu TB MDR aflați în tratament (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în dovezi).

#### **Intervențiile de aderență la tratament:**

- **Educația pacientului:** educație în domeniul sănătății și consiliere;
- **Educația personalului:** educație, memento sau grafic, instrument educațional și ajutor pentru desktop pentru luarea deciziilor și memento;
- **Support material:** suport alimentar sau financiar, cum ar fi mese, coșuri de mâncare, suplimente alimentare, tichete alimentare, subvenții pentru transport, indemnizație de locuit, stimulente pentru locuințe sau bonus financiar. Acest suport abordează costurile indirecte suportate de pacienți sau de însoțitorii lor în accesarea serviciilor de sănătate și, eventual, încearcă să diminueze consecințele pierderii de venituri legate de boală.
- **Support psihologic** - consilierea pacientului și/sau suport în grupuri de la egal la egal.
- **Tracer:** comunicarea cu pacientul, inclusiv vizita la domiciliu sau comunicare prin telefon mobil, precum SMS sau apel telefonic (vocal).
- **Monitor digital de medicamente:** un monitor digital de medicație este un dispozitiv care poate măsura timpul dintre deschiderile cutiei pentru pastile. Monitorul de medicamente poate oferi memento-uri audio sau poate trimite un SMS pentru a reaminti pacientului să ia medicamente, împreună cu înregistrarea la deschiderea cutiei de pastile.

**Notă.** Intervențiile trebuie selectate pe baza evaluării necesităților individuale ale pacientului, a resurselor furnizorului și a condițiilor de implementare.

#### **Caseta 64. Educația bolnavului de TB și a familiei sale.**

- Este un mijloc important de a îmbunătăți colaborarea pacientului la administrarea medicamentelor, de a facilita cunoașterea bolii și creșterea complianței la tratament.
- Este importantă înțelegerea de către bolnav și membrii familiei sale a particularităților maladiei, a factorilor de risc favorizanți în apariția și progresarea ei, înțelegerea importanței aportului propriu și al personalului medical la optimizarea rezultatelor tratamentului efectuat, necesității administrării corecte și sistematice a MTS, pentru combaterea rapidă și eficientă a maladiei.
- Programul educațional trebuie să fie individual, maximal adaptat la fiecare bolnav în parte, interactiv, practic, realizabil, accesibil și axat pe ameliorarea calității vieții bolnavului și familiei sale.
- Componentele programului educațional: renunțarea la fumat, informarea pacientului și a familiei despre natura și cauzele TB, despre evoluția bolii cu și fără tratament, despre beneficiile tratamentului și despre posibilele efecte adverse ale medicamentelor, despre importanța administrării sistematice a tratamentului. Pacientul trebuie ajutat să înțeleagă că tratamentul efectuat corect și la timp, alimentația calitativă, evitarea nocivităților și a lucrului fizic greu este o garanție a vindecării sau minimizării progresării, complicării maladiei.
- Programele educaționale pot varia de la fișe informaționale, până la ședințe și seminare educaționale, prin oferirea informației despre TB și familiarizarea cu deprinderile practice.
- Procesul educativ este mai efektiv când se realizează în grupuri mici.
- Programele educaționale pot fi derulate în cadrul Centrelor Comunitare, cu implicarea organizațiilor neguvernamentale.

### **Caseta 65. Suportul social și motivațional.**

**Suportul social** se referă la percepția persoanei și la confirmarea că el/ea este parte a unei rețele sociale căreia îi pasă de el/ea. Suportul social este un factor predictiv al stării sănătății și al mortalității. Suportul social este determinat de accesul la 4 resurse:

- ✓ **suportul informațional** se referă la orice informații utile, care ajută o persoană să-și rezolve problemele și să readreseze sursele de stres; include instruire și educație;
- ✓ **suportul emoțional** se referă la toate formele de asistență, care contribuie la consolidarea respectului de sine prin empatie, încredere, încurajare și îngrijire, și care o va ajuta să facă față provocărilor psihologice în viață;
- ✓ **suport de companie** se referă la suportul, care face ca persoana să se simtă că el/ea aparține rețelei sociale, și că el/ea se poate baza pe această rețea în caz de necesitate;
- ✓ **suportul material** se referă la toate bunurile, inclusiv financiare, pe care o persoană le primește prin intermediul rețelei sociale și la asistență, pentru a face față obstacolelor zilnice.

**Suportul motivațional** - mici recompense (stimulente) oferite pacientului pe parcursul tratamentului, pentru încurajarea administrării medicamentelor antituberculoase și respectării DOT.

### **Caseta 66. Planificarea și managementul suportului pentru pacientul TB.**

- Dezvoltați parteneriatul cu pacientul.
- Concentrați-vă pe preocupările și prioritățile pacientului dumneavoastră.
- Folosiți: evaluați, recomandați, convingeți, asistați și aranjați.
- Conectați pacientul cu „suporterul DOT” pentru regimuri TB MDR (de asemenea, numit suporterul tratamentului tuberculozei).
- Sprijiniți automanagementul pacientului, care se referă la îngrijire și la necesitățile personale.
- Organizați monitorizarea.
- Implicați „pacienți experți”, educatori între egali și personalul auxiliar din instituțiile medicale.
- Aliniați pacientul la resursele și la suportul de la nivelul comunității.
- Folosiți informații scrise - registre, planuri de tratament, carduri de tratament și informații scrise pentru pacienți - pentru documentare, monitorizare și reamintiri.
- Lucrați în echipă.
- Asigurați continuitatea asistenței.

### C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI CU TUBERCULOZĂ

#### Caseta 67. Lista documentației medicale standardizate.

TB01 – Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză;  
TB03 – Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză;  
TB03 RR/MDR TB - Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză multi-drog-rezistentă;  
TB04 – Registru de evidență a examenelor bacteriologice de laborator;  
TB05 – Formular de solicitare a examenelor de microscopie și Xpert MTB/RIF pentru diagnosticul tuberculozei;  
TB06 - Formular de solicitare a examenelor microbiologice pentru diagnosticul tuberculozei;  
TB09 - Formular de trimitere / transfer a pacientului cu tuberculoză;  
F089/1-e - Aviz despre notificarea cazului de tuberculoză și rezultatele tratamentului;  
F090 - Fișa de declarare și evidență a cazurilor de tuberculoză RR/MDR;  
Registre de evidență a medicamentelor antituberculoase.

#### Caseta 68. Completarea documentației medicale.

##### Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză (TB01).

- Partea generală se va face de către FP cu indicarea datelor despre pacient, schema și regimul de tratament, date despre monitorizarea bacteriologică, clinică, paraclinică și evaluarea rezultatelor de tratament.
- În partea specială, zilnic, asistenta medicală (din cadrul serviciului FP și/sau AMP) va însemna numărul de pastile administrate de către pacient pentru fiecare medicament separat. În cazul când pacientul nu a venit să ridice pastilele, se va nota litera „A”. În caz de autoadministrare, se va indica semnul „-” pentru fiecare zi.

##### Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză (TB03 și TB03 RR/MDR TB).

- Se va completa de către FP în cadrul instituțiilor de evidență a pacienților cu tuberculoză.
- Se vor înregistra toate cazurile notificate.
- Se vor înregistra datele de monitorizare (clinică, bacteriologică, paraclinică) conform periodicității.
- Se vor înregistra rezultatele de evaluare a tratamentului.

##### Aviz despre notificarea cazului de tuberculoză și rezultatele tratamentului (F089/1-e).

- Se va completa de către medicul ftiziopneumolog (din ambulatoriu sau din staționar).
- Formularul conține 3 părți: partea A, partea B, partea C.
- Partea A se va completa la declararea și/sau notificarea cazului de tuberculoză (în timp de 72 de ore) cu introducerea datelor în SIME TB.
- Partea B, formată din tichete decupabile, care se vor completa în funcție de periodicitatea monitorizării (pentru cazurile noi: la 2/3 luni, 5 luni, 6 luni/finele tratamentului; pentru cazurile de retratament: la 3/4 luni, 5 luni, 8 luni/ finele tratamentului).
- În cazul în care pacientul se află la tratament în staționar, în perioada indicată în partea B a F089-1/e, aceasta va fi completată de FP din staționar, cu introducerea datelor în SIME TB, nu mai târziu de 24 de ore de la externarea pacientului din staționar sau de la finalizarea fazelor tratamentului.
- Partea C se va completa în situații speciale (ex: autovindecare etc.), cu introducerea datelor în SIME TB.
- F089/1-e va fi inclusă în sistemul informatic SIME TB, nu mai târziu de 72 de ore.
- În paralel, cazul de tuberculoză se va înregistra în „Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză (TB03)”.

##### Fișa de declarare și evidență a cazurilor de tuberculoză RR/MDR (F090).

- Se va completa de către medicul ftiziopneumolog (din ambulatoriu sau din staționar).

- Formularul conține 3 părți: partea A1A2, partea A3, partea B.
- Partea A1A2 se va completa la declararea cazului RR/MDR TB.
- Partea A3 se va completa la inițierea tratamentului pentru tuberculoza multidrogrezistentă .
- Partea A3 se va completa de către medicul ftiziopneumolog care va iniția tratamentul.
- Partea B se va completa în funcție de periodicitatea monitorizării și rezultatul de tratament:
  - pentru fiecare lună de tratament, în faza intensivă;
  - peste fiecare 3 luni de tratament, în faza de continuare.
- În paralel, pacientul care inițiază tratamentul pentru tuberculoza multidrogrezistentă se va înregistra în „Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză multidrogrezistentă (TB03 RR/MDR TB)”.

#### **Anexele la F089/1-e și F090 (Fișa D, F, G, H)**

- Se vor completa de către medicul ftiziopneumolog.
- Anexa D **Fișa de monitorizare postratament:**
  - ✓ se va completa cu o regularitate de 6 luni, după finalizarea cu succes a tratamentului antituberculos;
  - ✓ se vor indica rezultatele investigațiilor efectuate.
- Anexa F **Fișa de spitalizare:**
  - ✓ se va completa în staționările specializate pentru tratamentul antituberculos;
  - ✓ se va indica data internării și externării;
  - ✓ se va completa la fiecare spitalizare.
- Anexa G **Fișa de monitorizare a tratamentului antituberculos prescris:**
  - ✓ se va completa la indicarea schemei de tratament și la orice modificare survenită în schemă;
  - ✓ în cazul când pacientul primește terapie ARV, aceasta se va indica în fișă.
- Anexa H **Fișa de monitorizare a reacțiilor adverse la preparatele antituberculoase:**
  - ✓ se va completa la apariția reacțiilor adverse (atât minore, cât și majore);
  - ✓ se va completa în paralel cu „Fișa-comunicare despre reacțiile adverse /sau lipsa eficacității medicamentelor și a altor produse farmaceutice” (formular AMDM).

**D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

<p><b>D.1.</b> <b>Instituțiile de AMP</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic de familie;</li> <li>- laborant;</li> <li>- asistentele medicului de familie;</li> <li>- consilier CTV.</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- microscop optic;</li> <li>- laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei.</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Acidum para-aminosalicylicum.</li> <li>- Tuberculinum*;</li> <li>- Vaccin BCG*.</li> </ul>
<p><b>D. 2.</b> <b>Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic ftiziopneumolog;</li> <li>- medic funcționalist;</li> <li>- medic imagist;</li> <li>- medic endoscopist;</li> <li>- medic de laborator;</li> <li>- medic ORL, oftalmolog;</li> <li>- consilier CTV;</li> <li>- asistente medicale.</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- PEF-metru;</li> <li>- pulsoximetru;</li> <li>- cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spirometru;</li> <li>- cabinet radiologic;</li> <li>- fibrobronhoscop;</li> <li>- laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (ALT, AST, GGTP, LDH, bilirubinei totale și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice sau/și din urină, coagulogramei: timpul de protrombină, timpul de recalcificare activat, fibrinogenul, activitatea fibrinolitică, D-dimerii, ionogramei – Na, K, Cl),</li> <li>- laborator microbiologic.</li> </ul>

	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Acidum para-aminosalicylicum.</li> <li>- Tuberculină.</li> </ul>
--	---

<p><b>D.3.</b> <b>Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile spitalelor municipale și republicane</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic internist;</li> <li>- medic ftiziopneumolog;</li> <li>- medic-funcționalist;</li> <li>- medic-imagist;</li> <li>- medic-endoscopist;</li> <li>- medic de laborator;</li> <li>- asistente medicale;</li> <li>- consilier CTV</li> <li>- acces la consultații calificate: cardiolog, neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg, ORL, oftalmolog.</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- PEF-metru;</li> <li>- pulsoximetru;</li> <li>- cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spirograf;</li> <li>- electrocardiograf;</li> <li>- cabinet radiologic;</li> <li>- fibrobronhoscop;</li> <li>- laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (ALT, AST, GGTP, LDH, bilirubinei totale și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice sau/și în urină, coagulogramei (timpul de protrombină, timpul de recalcificare activat, fibrinogenul, activitatea fibrinolitice, D-dimerii, ionogramei – Na, K, Cl),</li> <li>- laborator microbiologic.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Acidum para-aminosalicylicum.</li> <li>- Tuberculinum*.</li> <li>- Alte medicamente: expectorante (Ambroxolum, Acetylcysteinum, Carbocysteinum, Althaea officinalis L.); bronholitice (Aminophyllinum, Theophyllinum*); vitamine (Vitaminele grupei B, Acidum ascorbicum, Tocopherolum); preparate cu efect hemostatic (Acidum aminocaproicum, Etamsylatum, Preparate de calciu); preparate hepatoprotectoare (preparate cu extract din <i>Silybum marianum</i>, Plujllantlues amarus + Curcuma longa*, Silymarinum).</li> </ul>

**E. INDICATORII DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI**

Nr	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Depistarea timpurie a cazurilor cu tuberculoză	<b>Rata de detecție a cazurilor din numărul de cazuri estimate</b>	Numărul total de cazuri cu tuberculoză notificate pe parcursul anului x 100 %	Numărul total de cazuri cu tuberculoză estimate anual de către OMS pentru țară
		<b>Incidența globală</b>	Numărul total de cazuri noi și recidive notificate pe parcursul anului x 100 000 de populație	Numărul mediu anual al populației
		<b>Incidența cazuri noi</b>	Numărul total de cazuri noi notificate pe parcursul anului x 100 000 de populație	Numărul mediu anual al populației
		<b>Ponderea cazurilor noi pulmonare, confirmate bacteriologic</b>	Numărul total de cazuri noi pulmonare notificate, confirmate bacteriologic x 100%	Numărul total de cazuri noi pulmonare
		<b>Ponderea cazurilor noi pulmonare cu forme distructive</b>	Numărul total de cazuri noi pulmonare, notificate cu forme distructive x 100%	Numărul total de cazuri noi pulmonare
		<b>Rata depistării active TB în grupa de risc pentru TB</b>	Numarul total de persoane din grupa de risc depistate cu TB x 100%	Numarul total de persoane incluse în grupa de risc pe perioada de raportare
		<b>Rata depistării active TB în grupa cu vigilența sporită pentru TB</b>	Numarul total de persoane din grupa cu vigilența sporită pentru TB depistate cu TB x 100%	Numarul total de persoane incluse din grupa cu vigilența sporită pe perioada de raportare
		<b>Rata depistării pasive TB la adresare cu simptome sugestive pentru TB</b>	Numarul total de pacienți depistați pasiv cu TB activă la adresare cu simptome sugestive pentru TB x 100%	Numarul persoanelor care s-au adresat cu simptome sugestive pentru TB pe perioada de raportare

Nr	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
2.	Prevenirea dezvoltării și reducerea cazurilor de TB MDR	<b>Rata pacienților sub DOT, care au raportat despre tratament</b>	Numărul pacienților cu tuberculoză, care au fost intervievați pe parcursul vizitelor de supraveghere și care au raportat administrarea observată a fiecărei doze de medicament antituberculos x 100%	Numărul pacienților cu tuberculoză, care au fost intervievați pe parcursul vizitelor de supraveghere, în vederea stabilirii administrării observate a fiecărei doze de medicament antituberculos
		<b>Rata de succes</b>	Numărul cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă, înregistrate în perioada de raportare, care au fost evaluate „vindecați” sau „tratament încheiat” x 100%	Numărul cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă, înregistrate în perioada de raportare
		<b>Rata pacienților „pierduți din supraveghere”</b>	Numărul cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă, înregistrate în perioada de raportare, care au fost evaluate „pierdut din supraveghere” x 100%	Numărul cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă, înregistrate în perioada de raportare
		<b>Rata cazurilor TB incluse în tratament</b>	Numarul total de pacienti TB inregistrați inclusi în tratament x 100%	Numarul total de pacienti TB inregistrați pe perioada de raportare
3.	Reducerea ratei complicațiilor TB la pacienții supravegheați	<b>Rata cazurilor cu reacții adverse confirmate la pacienții cu tuberculoză sensibilă</b>	Numărul cazurilor cu tuberculoză sensibilă la care s-au înregistrat reacții adverse confirmate la medicamentele antituberculoase pe parcursul perioadei de raportate x100	Numărul cazurilor cu tuberculoză sensibilă care au urmat tratament antituberculos pe parcursul perioadei raportate
		<b>Rata cazurilor cu reacții adverse confirmate la pacienții cu tuberculoză multidrogrezistentă</b>	Numărul cazurilor cu TB MDR la care s-au înregistrat reacții adverse confirmate la medicamentele antituberculoase pe parcursul perioadei de raportate x100	Numărul cazurilor cu TB MDR care au primit tratament antituberculos pe parcursul perioadei raportate

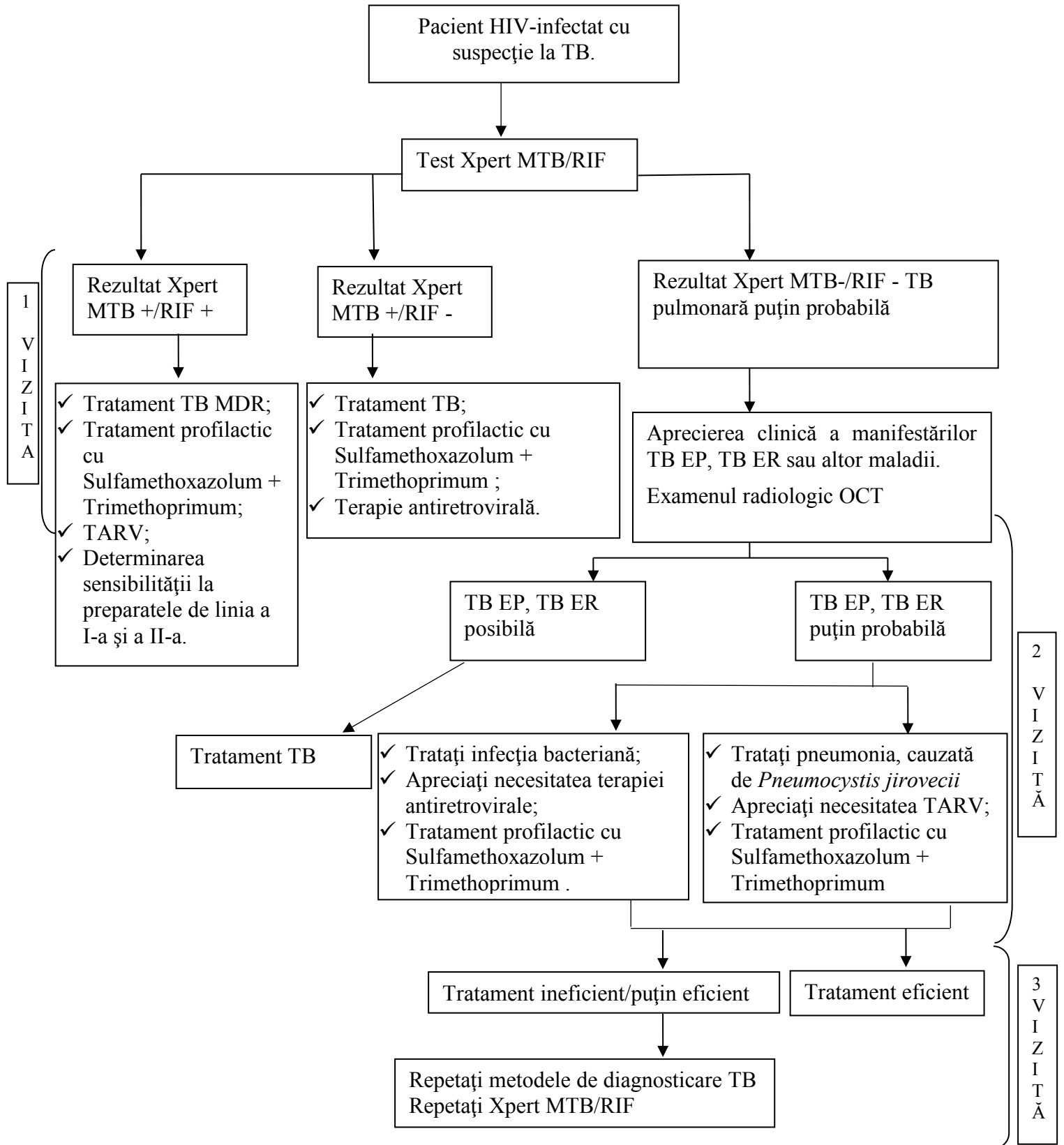


Nr	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
4.	Reducerea cazurilor de deces prin TB	<b>Mortalitatea prin tuberculoză</b>	Numărul bolnavilor decedați prin progresarea tuberculozei pe parcursul anului x 100 000 de populație	Numărul mediu anual al populației
5.	Reducerea co-infecției TB/HIV	<b>Rata cazurilor noi și recidive TB cu statutul HIV documentat</b>	Numărul cazurilor noi și recidive TB înregistrați în perioada de raportare care au înregistrat un rezultat documentat al testului HIV în registrul TB	Numărul total de cazuri noi și recidive TB înregistrați în perioada de raportare
		<b>Rata cazurilor noi și recidive TB cu statutul HIV pozitiv documentat</b>	Numărul cazurilor noi și recidive TB înregistrați în perioada de raportare care au înregistrat un rezultat pozitiv al testului HIV	Numărul total de cazuri noi și recidive TB înregistrați în perioada de raportare
		<b>Rata pacienților TB, cazuri noi și recidive cu statut HIV pozitiv, care au primit TARV în timpul tratamentului TB</b>	Numărul total de pacienți TB, cazuri noi și recidive cu statut HIV pozitiv, care au inițiat sau au continuat TARV în timpul tratamentului TB în perioada de raportare	Numărul total de pacienți TB, cazuri noi și recidive cu statutul HIV pozitiv înregistrate în perioada de raportare
		<b>Mortalitatea printre cazuri noi și recidive TB cu statutul HIV pozitiv</b>	Numărul total al cazurilor noi și recidive TB cu statutul HIV pozitiv care au decedat până la inițierea tratamentului TB sau în timpul tratamentului TB în perioada de raportare	Numarul total al cazurilor noi și recidive TB cu statutul HIV pozitiv în perioada de raportare

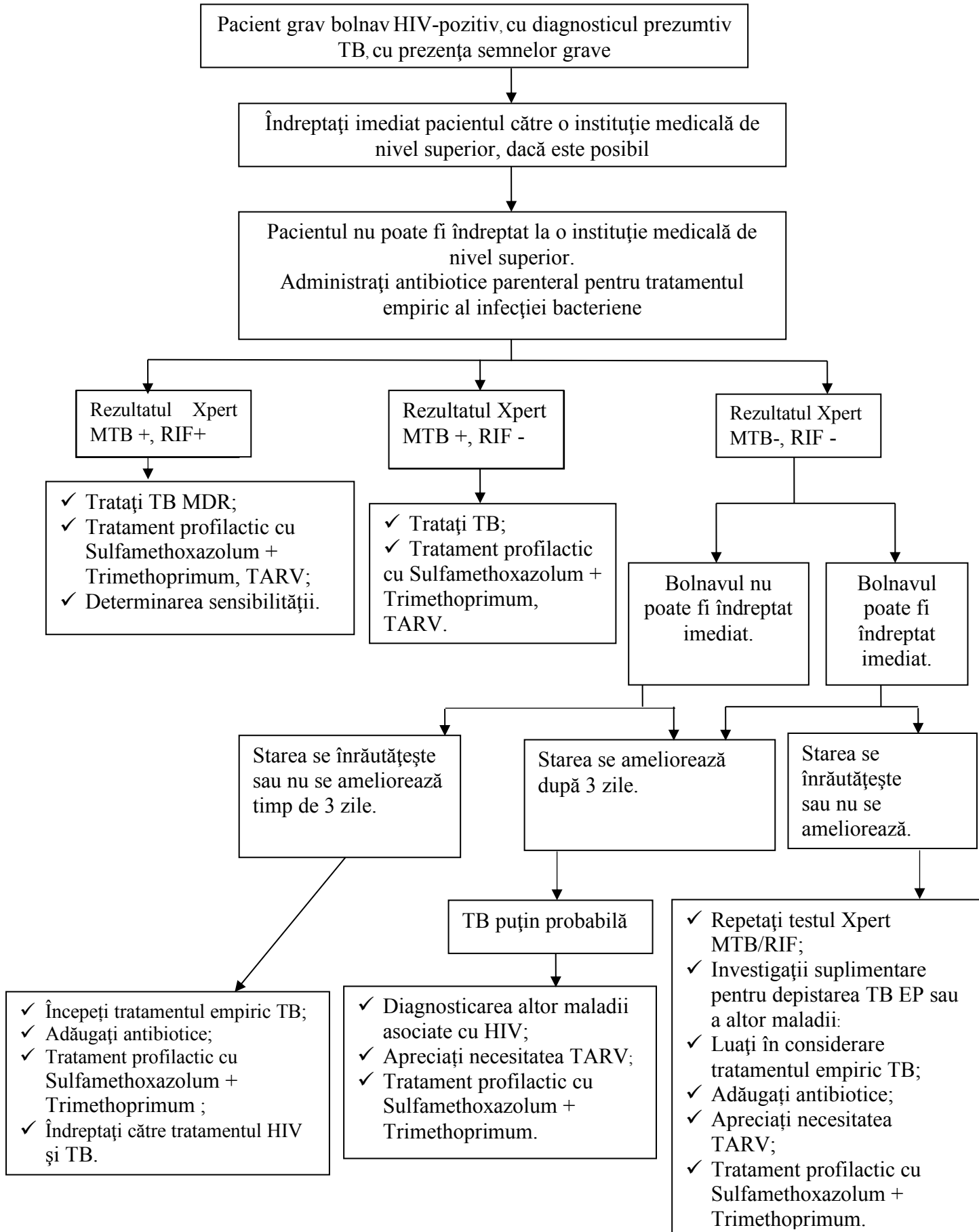
Nr	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
		<b>Rata persoanelor care trăiesc cu HIV care au inițiat tratamentul TB din cei diagnosticați cu TB activă</b>	Numărul total de persoane care trăiesc cu HIV, care au inițiat tratamentul tuberculozei și s-au înregistrat în registrul TB	Numărul total de persoane care trăiesc cu HIV diagnosticate cu TB activă prin depistarea intensivă a cazurilor de TB
		<b>Rata pacienților TB, cazuri noi și recidive, cu statul HIV pozitiv, care primesc terapie preventivă cu co-trimoxazol</b>	Număr de pacienți TB, cazuri noi și recidive, cu statul HIV pozitiv înregistrați în perioada de raportare, care au inițiat sau au continuat terapia preventivă cu co-trimoxazol în timpul tratamentului TB	Numărul total de pacienți TB, cazuri noi și recidive, cu statul HIV pozitiv înregistrați în perioada de raportare
		<b>Rata persoanelor care trăiesc cu HIV carora s-a efectuat tratament preventiv cu Isoniazidum</b>	Numarul persoanelor care trăiesc cu HIV carora s-a efectuat tratament preventiv cu Isoniazidum x 100%	Numarul persoanelor care trăiesc cu HIV în perioada de raportare

**ANEXE**

**Anexa 1. Algoritm de management în condiții de ambulator pentru pacienții HIV.**



**Anexa 2. Algoritm de management al pacienților gravi cu infecție HIV și diagnostic prezumtiv TB.**



**Anexa 3. Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor antiepidemice în focarele de TB.**

Nr	Măsurile în focar	Grupul de risc epidemiologic al focarului			Realizatorii
		1	2	3	
1.	Izolarea, la necesitate, spitalizarea bolnavului	La depistare	La depistare	La depistare	SFP, AMP, CSP teritorial
2.	Dezinfecția terminală	La izolarea și scoaterea din evidență a bolnavului	La izolarea și scoaterea din evidență a bolnavului	La izolarea și scoaterea din evidență a bolnavului	CSP teritorial
3.	Dezinfecția curentă în focar	Perioada riscului de transmitere a infecției	Perioada riscului de transmitere a infecției.	Perioada riscului de transmitere a infecției	Bolnavul, membrii familiei; AMP
4.	Examinarea epidemiologică	La înregistrare La scoaterea din evidență	La înregistrare La scoaterea din evidență.	La înregistrare La scoaterea din evidență	CSP teritorial; SFP; AMP
5.	Vizita FP cu examenul contacților	La depistare și 1 vizită la 3 luni	La depistare și 1 vizită la 3 luni	La depistare și 1 vizită la 3 luni	SFP
6.	Vizita asistentului FP	1 vizită la 2 luni	1 vizită la 3 luni	1 vizită la 3 luni	SFP
7.	Vizita MF cu examenul contacților	La depistare și 1 vizită în lună	La depistare și 1 vizită în lună	La depistare și 1 vizită în lună	Serviciul AMP
8.	Examenul și supravegherea medicală a contacților	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 12 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 6 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 3 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	SFP; Serviciul de AMP
9.	Administrarea tratamentului preventiv	Conform prescripțiilor FP	Conform prescripțiilor FP		AMP; SFP

#### Anexa 4. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase. Clasificare.

<b>Reacțiile adverse:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Majoritatea reacțiilor nu sunt severe și pot fi tratate fără întreruperea tratamentului.</li> <li>• Dacă reacțiile adverse nu sunt corect tratate, există un risc major de abandon și/sau eșec la terapia antituberculoasă.</li> <li>• Cel mai frecvent, reacțiile adverse apar în primele săptămâni de tratament.</li> <li>• La apariția reacțiilor adverse poate contribui asocierea cu alte maladii și/sau condiții.</li> </ul>
<b>Se disting următoarele reacții adverse:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Reacție adversă gravă</u> – reacție adversă care cauzează moartea, pune în pericol viața, necesită spitalizare sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap ori incapacitatea durabilă sau importantă, provoacă anomalii/malformații congenitale ori de importanță medicală.</li> <li>• <u>Reacție adversă non gravă</u> – orice reacție adversă care nu corespunde criteriilor definite pentru o reacție adversă gravă.</li> </ul>

#### Anexa 5. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor.

Reacția adversă	Medicamente responsabile	Acțiuni
<i>Grave (majore)</i>	<i>Stopați administrarea medicamentului cauzal și adresați-vă medicului</i>	
<b>Erupții cutanate cu /sau fără prurit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Streptomycinum*</li> <li>• Isoniazidum</li> <li>• Rifampicinum*</li> <li>• Pyrazinamidum</li> </ul>	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
<b>Hipoacuzie (fără dop de cerumen la otoscopie)</b>	Aminoglicozide	Stoparea administrării
<b>Vertij și nistagm</b>	Aminoglicozide	Stoparea administrării
<b>Micșorarea debitului urinar</b>	Aminoglicozide	Stoparea administrării
<b>Icter (excluderea altor cauze); Hepatita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoniazidum</li> <li>• Pyrazinamidum</li> <li>• Rifampicinum*</li> </ul>	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
<b>Confuzie (suspectați insuficiența hepatică acută medicamentoasă, dacă a apărut icterul)</b>	Majoritatea preparatelor antituberculoase	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
<b>Scăderea acuității vizuale și/sau dereglarea percepției cromatice (excluderea altor cauze)</b>	Ethambutolum	Stoparea administrării

<b>Purpură trombocitopenică;</b> <b>Anemie hemolitică;</b> <b>Insuficiență renală acută</b>	Rifampicinum*	Stoparea administrării
<i>Ne grave (minore)</i>	<b><i>Continuarea tratamentului antituberculos, verificarea dozelor administrate</i></b>	
<b>Anorexie;</b> <b>Vomă;</b> <b>Crampe abdominale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pyrazinamidum</li> <li>• Rifampicinum*</li> <li>• Isoniazidum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrarea medicamentelor în timpul mesei sau înainte de culcare.</li> <li>• Sugerăți pacienților să înghită medicamentele încet, cu puțină apă.</li> <li>• Dacă simptomele persistă sau se agravează, sau dacă în cazul vomitării prelungite apar urme de sângerare, reacțiile sunt considerate severe și pacientul trebuie să consulte urgent medicul.</li> </ul>
<b>Artralgie</b>	Pyrazinamidum	Aspirina sau un alt antiinflamator non steroidian.
<b>Fierbințeală;</b> <b>Amorțeală sau senzație de furnicătură a membrilor superioare sau inferioare</b>	Isoniazidum	Pyridoxinum 50–75 mg/zi. Doza profilactică 25 mg/zi
<b>Somnolență</b>	Isoniazidum	Administrarea medicamentului înainte de culcare
<b>Colorarea urinei în portocalie/roșie</b>	Rifampicinum*	Pacientul trebuie prevenit despre posibilitatea apariției reacțiilor adverse în urma administrării tratamentului
<b>Sindrom gripal (febră, frisoane, durere de cap, artralгии)</b>	Administrarea cu întreruperi a Rifampicinum*	Modificarea modului de administrare a Rifampicinum* - de la administrare cu întreruperi la administrarea zilnică

### **Anexa 6. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase.**

<b>Isoniazidum</b>
Asocierea cu Pyrazinamidum, Rifampicinum*, barbituricele determină creșterea hepatotoxicității.
Crește concentrația plasmatică a carbamazepinelor.
Crește efectul Phenytoinum și inhibă metabolismul Primidonei.
Sărurile și hidroxidul de aluminiu scad absorbția digestivă (vor fi administrate la un interval de cel puțin 2 ore).
Anestezicele volatile halogenate favorizează efectul hepatotoxic al Isoniazidum.

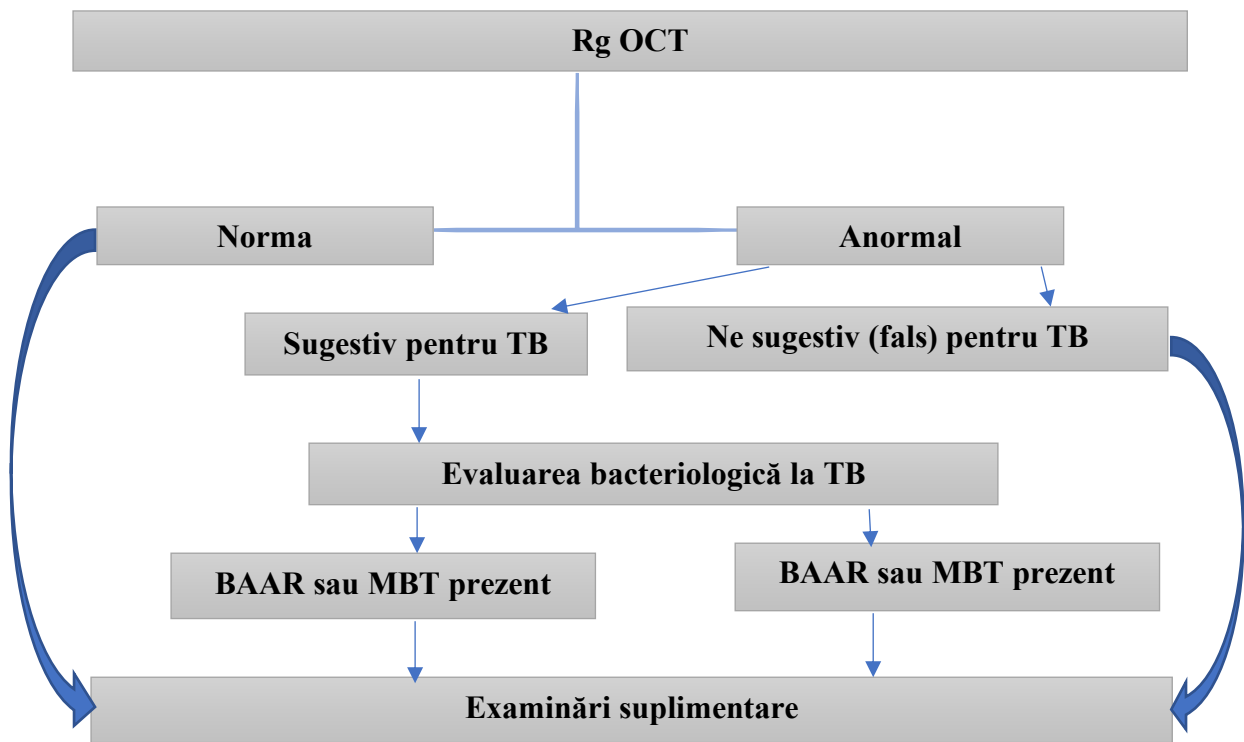
<b>Glucocorticoizii</b> scad concentrația plasmatică a Isoniazidum.
Scade concentrația plasmatică a Ketoconazolului (administrarea celor două antibiotice trebuie să se facă distanțat, la cel puțin 12 ore. Eventual, se va supraveghea concentrația serică de Ketoconazol și se vor adapta dozele).
Asocierea cu Stavudin* crește riscul apariției neuropatiei periferice.
Pe un teren predispozant, în asociere cu Ethionamidum*, pot să apară accese maniacale, deliruri acute sau depresii.
Consumul de alcool crește riscul afectării hepatice.
<b>Rifampicinum*</b>
Favorizează metabolizarea și scăderea concentrațiilor plasmatică, cu reducerea eficacității glucocorticoizilor, sulfamidelor antidiabetice, anticoagulantelor orale, digoxinei, asociații estroprogestative, barbiturice, Chloramphenicolum (asocierea necesită ajustarea dozelor sau este contraindicată).
Crește hepatotoxicitatea Isoniazidum.
Antiacidele sau Acidum para-aminosalicylicum diminuează absorbția (vor fi administrate la un interval de cel puțin 4 ore de la administrarea Rifampicinum*.
Poate interfera determinările microbiologice standard ale Acidului folic și vitaminei B <sub>12</sub> .
<b>Pyrazinamidum</b>
Scade eficacitatea medicamentelor antigutoase.
Scade concentrația plasmatică a Ciclosporinum.
Asocierea cu Rifampicinum* și Isoniazidum potențează efectele de hepatotoxice și apariția altor reacții adverse grave.
Administrarea cu alcool crește riscul de hepatotoxicitate.
<b>Ethambutolum</b>
Sărurile de hidroxid de aluminiu scad absorbția digestivă a Ethambutolum (intervalul de administrare va fi de cel puțin 4 ore).
Toxicitatea optică poate fi favorizată de utilizarea concomitentă a altor medicamente: Antiinflamatorii nesteroidiene, Disulfiram, Antimalarice de sinteză, Clorpromazinum, Fenotiazinum* și alte Fenotiazine, Digitale, Chloramphenicolum.
Ingestia concomitentă de alcool poate crește efectul oculotoxic.
<b>Fluorochinolone</b>
Prelungește intervalul QT. Necesită administrare cu precauție în asociere cu antiaritmicele clasa IA și clasa III, cu antibiotice macrolide.
Sărurile de fer, zinc, antacide conținând magneziu, aluminiu, sucralfat pot reduce absorbția (se recomandă un interval de 2 ore între Ofloxacinum și medicamentele menționate).
Prelungirea timpului de sângerare la asocierea cu anticoagulante orale.
Scade pragul convulsivant la asociere cu antiinflamatoarele nesteroidiene.
Scade concentrația plasmatică a glibenclamidei.
Excreția urinară este scăzută de administrarea, în asociere cu alte medicamente eliminate prin secreție tubulară renală (Furosemidum, Probenecid*, Cimetidinum*, Methotrexatum).
Potențează efectele anticoagulantului oral Warfarinum sau ale derivaților săi. Atunci când aceste produse medicamentoase se administrează concomitent, trebuie monitorizate cu atenție timpul de protrombină sau alte teste de coagulare.



În cazul administrării concomitente cu ciclosporinum, au fost raportate concentrații plasmatice crescute de ciclosporinum (nu a fost studiat potențialul de interacțiune între fluorochinolone și ciclosporinum).

Inhibă activitatea enzimelor citocromului P450, ce determină prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică pentru Ciclosporinum, Theophyllinum\*/Metilxantină\*, Warfarinum, la administrarea concomitentă cu Chinolonele.

**Anexa 7. Radiografia organelor cutiei toracice (Rg OCT) în triajul pacienților cu TB pulmonară.**



**Anexa 8. Dozele medicamentelor antituberculoase de linia I pentru adulți ajustate la masa corporală.**

Medicamentul	Doza zilnică mg/kg, o dată pe zi	30–35 kg	36–45 kg	46– 5 kg	56–70 kg	> 70 kg
Isoniazidum	5 (4–6)	150 mg	200 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Rifampicinum*	10 (8– 12)	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg
Pyrazinamidum	25 (20– 30)	800 mg	1000 mg	1200 mg	1600 mg	2000 mg
Ethambutolum	20 (15– 25)	600 mg	800 mg	1000 mg	1200 mg	1200 mg

**Anexa 9. Dozele medicamentelor antituberculoase de linia II utilizate în regimurile de tratament TB MDR ajustate la masa corporală la pacienții mai mari de 14 ani.**

Grupa	Medicament	Doza zilnică	Doza per unitate de măsură	Masa corporală la pacienții mai mari de 14 ani					Doza maximă nictemerală	Comentarii
				30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	>70 kg		
A	Levofloxacinum		250 mg tab.	3	3	4	4	4	1,5 g	
			500 mg tab.	1,5	1,5	2	2	2		
			750 mg tab.	1	1	1,5	1,5	1,5		
	Moxifloxacinum	doze standar d	400 mg tab.	1	1	1	1	1	400 mg	așa cum este utilizat în regimuri scurte TB MDR
		doze înalte	400 mg tab.	1 sau 1,5	1,5	1,5 sau 2	2	2	800 mg	
		Bedaquilinum		100 mg tab.	4 tab per zi - primele 2 săptămâni; apoi 2 tab de 3 ori pe săptămână (L/Mr/V) timp de 22 de săptămâni					400 mg
	Linezolidum		600 mg tab.	(<15 ani)	(<15 ani)	1	1	1	1.2 g	
B	Clofaziminum*		50 mg caps. sau tab	2	2	2	2	2	100 mg	
			100 mg caps sau tab	1	1	1	1	1	100 mg	
	Cycloserinum* sau Terizidonum*	10-15 mg/kg	250 mg caps	2	2	3	3	3	1 g	
	Ethambutolum	15-25 mg/kg	400 mg tab	2	2	3	3	3	-	
	Delamanidum*		50 mg tab	2	2	2	2	2	200mg	

C	Pyrazinamidum	20-30 mg/kg	400 mg	2	3	3	3	4	-	
	Imipenemum + Cilastatinum		0.5 g + 0.5 flacon	2 fl (1 g + 1 g) de 2 ori pe zi					-	A se folosi cu Acidum clavulanicum
	Meropenemum		1 g flacon (20 ml)	1 fl de 3 ori pe zi sau 2 fl de 2 ori pe zi						A se folosi cu Acidum clavulanicum
	Amikacinum	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml flacon	2.5 ml	3 ml	3-4 ml	4 ml	4 ml	1 g	
	Streptomycinum*	12-18 mg/kg	1 g flacon	Calculați în funcție de diluția utilizată					1 g	
	Ethionamidum* sau Protionamidum*	15-20 mg/kg	250 mg tab	2	2	3	3	4	1 g	O dată pe zi doza recomandată, dar poate începe cu 2 doze divizate până când se îmbunătățește toleranța.
	Acidum para-aminosalicylicum	8-12 g/zi în 2-3 doze divizate	PAS sare de sodium (4 g) pachet	1	1	1	1	1-1, 5	12 g	
PAS acidum (4 g) pachet			1	1	1	1	1-1, 5	12 g		
Alte medicamente	Isoniazidum	4-6 mg/kg (doze standard)	300 mg tab	2/3	1	1	1	1	-	100 mg tab de Isoniazidum poate facilita administrarea de anumite doze de Pyridoxinum administrată cu Isoniazidum la pacienții cu risc (de ex cei cu HIV, malnutriție)
		10-15 mg/kg (doze înalte)	300 mg tab	1,5	1,5	2	2	2		
	Acidum clavulanicum		125 mg	1	1	1	1	1	-	Va fi utilizat doar cu carbapeneme.

Kanamycinum*	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml flacon	2-2,5 ml	2,5-3 ml	3-4 ml	4 ml	4 ml	1 g	Dozarea aminoglicozidelor L/Mr/V la 25 mg/kg/zi poate fi limită de toxicitatea și inconvenientul atunci când agenții injectabili sunt utilizați în regimuri lungi TB MDR.
	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml flacon	2,5 ml	3 ml	3-4 ml	4 ml	4 ml	1 g	
Gatifloxacinum*		400 mg tab	2	2	2	2	2	80 mg	Nu se utilizează la vârsta <18 ani (nu există în prezent produs de calitate asigurată).
Thioacetazonum*		150 mg tab	1	1	1	1	1	-	Nu se utilizează la vârsta <18 ani (nu există în prezent produs de calitate asigurată).

## Anexa 10. Caracteristicile preparatului Bedaquilinum (Bdq).

<b>Clasa medicamentelor: Diarylquinoline</b>	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p>Are acțiune bactericidă. Inhibă sinteza ATP; metodă nouă de acțiune. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală a Bedaquilinum și a Metabolitului activ N-monodesmetil (M2) este de aproximativ 5,5 luni. CYP3A4 este principala izoenzimă CYP implicată în metabolizarea Bedaquilinum. Metabolismul duce la formarea metabolitului N-monodesmetil (M2). M2 se consideră că nu are o contribuție semnificativă la eficacitatea clinică, având în vedere expunerea sa medie mai redusă (23-31%) la om și activitatea antimicobacteriană mai redusă (de 4-6 ori mai mică), comparativ cu compusul de bază.</p> <p>Concentrațiile M2 pare să coreleze cu prelungirea intervalului QT. O mare parte din doza administrată este eliminată în materiile fecale. Clearance-ul renal al medicamentului nemodificat este nesemnificativ.</p>
<b>Doza</b>	<p><b>Doza recomandată pentru adulți:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Săptămânile 1-2: 400 mg, o dată pe zi, cu alimente.</li> <li>✓ Săptămânile 3-24: 200 mg, de 3 ori pe săptămână (cu un interval de cel puțin 48 de ore între doze), cu alimente.</li> <li>✓ Durata totală a tratamentului este de 24 de săptămâni.</li> </ul> <p><b>Copii:</b> dozele încă nu sunt stabilite.</p> <p>Pacienților trebuie să li se recomande să ia medicamentul exact așa cum le este prescris și să urmeze întreaga durată a tratamentului.</p> <p>Dacă se omite o doză în timpul primelor 2 săptămâni de tratament, pacienții nu trebuie să compenseze doza omisă, ci trebuie să continue cu schema de tratament obișnuită.</p> <p>Dacă se omite o doză începând cu săptămâna a treia, pacienții trebuie să ia doza de 200 mg omisă cât mai curând posibil și apoi să revină la schema de tratament cu trei administrări pe săptămână.</p>
<b>Forma farmaceutică</b>	Comprimate 100 mg
<b>Depozitarea</b>	A păstra comprimatele la temperatura camerei (15-25°C)
<b>Absorbția orală</b>	Medicamentul trebuie administrat pe cale orală, împreună cu alimentele, deoarece administrarea cu alimente crește biodisponibilitatea orală de aproximativ 2 ori. Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu apă
<b>Penetrarea în LCR</b>	Nu sunt disponibile date privind penetrare în SNC
<b>Situații speciale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Utilizarea în timpul sarcinii /alăptării:</u> nu este recomandat în timpul sarcinii sau alăptării din cauza datelor limitate. Studiile de reproducere efectuate la șobolani și iepuri nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului.</li> <li>• <u>Utilizarea în boala renală:</u> nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, până la moderată (nu</li> </ul>

	<p>sunt stabilite dozele în insuficiența renală severă, utilizați cu prudență).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Utilizarea în boala hepatică</u>: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, până la moderată. Dozarea și toxicitatea nu sunt bine stabilite în insuficiența hepatică severă, utilizați cu precauție și numai în cazul în care beneficiile depășesc riscurile.</li> </ul>
<p><b>Reacții adverse</b></p>	<p><b>Frecvente:</b> tulburări gastrointestinale (greață, vomă, dureri abdominale, pierderea apetitului), dureri articulare (artralgii), dureri de cap. (Notă: hemoptizii și dureri toracice au fost, de asemenea, raportate mai frecvent în grupul care a primit Bedaquilinum decât în grupul cu tratament placebo).</p> <p><b>Mai puțin frecvente:</b> prelungirea intervalului QT, hiperuricemie, fosfolipidoza (acumularea de fosfolipide în tesuturile organismului), aminotransferazele crescute. Posibil un risc crescut de pancreatită.</p> <p><b>Atenționări:</b> un dezechilibru semnificativ între decese a fost observat în Trialul C208 Etapa 2, cu un număr mai mare de decese în grupul de tratament cu Bedaquilinum (10 vs 2 din grupul de tratament cu placebo; RR = 5,1; p = 0,017). Nicio moarte subită nu a fost raportată în studiu. Dezechilibrul observat în ceea ce privește decesele din cele 2 grupuri de tratament nu a fost explicat.</p>
<p><b>Contraindicații</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refuzul pacientului.</li> <li>• Risc sporit de complicații cardio-vasculare: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ aritmie ventriculară clinic semnificativă;</li> <li>✓ un interval QTcF de &gt; 500 ms (confirmat prin ECG repetate);</li> <li>✓ anamneza de torsada vârfulor, tahicardii ventriculare;</li> <li>✓ afecțiuni cardiace cronice.</li> </ul> </li> <li>• Reacție alergică.</li> </ul> <p>Utilizarea cu precauție în următoarele situații (cu monitorizarea ECG mai frecventă și evaluarea riscului versus beneficii):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ utilizarea cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT;</li> <li>✓ vârsta peste 65 ani;</li> <li>✓ copii, gravide;</li> <li>✓ bolnavii cu HIV (nu se va asocia cu unele preparate ARV);</li> <li>✓ în cazul devierii nivelului K seric de la normă;</li> <li>✓ TB extrapulmonară.</li> </ul>
<p><b>Interacțiuni medicamentoase</b></p>	<p>Bedaquilinum este metabolizată de către CYP3A4. Rifampicinum* (un inductor al CYP3A4) reduce Bedaquilinum din sânge în jumătate. Efavirenzum*, bazat pe un studiu cu o doză unică, pare a reduce cantitatea Bedaquilinum prin inducerea CYP3A4. Inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu, medicamentele Azole antifungice, unele macrolide, inhibitorii de protează și multe altele) pot ridica nivelul de Bedaquilinum, dar pot fi luate în considerare pentru utilizare în cazul în care beneficiile depășesc riscurile.</p> <p>Se va evita utilizarea cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT, ca suplimentar prelungirea intervalului QT poate să apară (de exemplu: Clofaziminum*, Fluorochinolonele,</p>

	Delamanidum*, medicamentele antifungice și multe altele); orice eveniment sincopal (leșin) ar trebui să determine o evaluare medicală imediată și o ECG.
<b>Monitorizarea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoleucograma lunar.</li> <li>• Monitorizarea clinică zilnic, cu interogarea privind reacțiile adverse (lipotimii, palpitații).</li> <li>• ECG la inițierea tratamentului, apoi la 2, 4, 8, 12, 24 săptămâni de tratament sau frecvent la indicații clinice.</li> <li>• Testele funcției hepatice lunar.</li> <li>• Testarea electroliților serici lunar.</li> <li>• Lipaza serică în caz de simptome pentru pancreatită.</li> </ul>
<b>Instruirea pacientului</b>	<p>Pacientul trebuie informat că Bedaquilinum este un medicament antituberculos nou și ar putea exista riscuri și efecte secundare necunoscute. La administrarea Bedaquilinum pot apărea următoarele reacții adverse grave: tulburări ale ritmului cardiac și/sau hepatita. Acest medicament trebuie luat cu alimente. Evitați alcoolul.</p> <p>Pacienții trebuie instruiți să informeze lucrătorii medicali imediat la apariția:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ durerilor abdominale;</li> <li>✓ icterul pielii și ochilor;</li> <li>✓ palpitațiilor;</li> <li>✓ durerilor toracice;</li> <li>✓ lipotimiilor.</li> </ul>

### Anexa 11. Caracteristicile preparatului Linezolidum (Lzd).

<b>Clasa medicamentelor: Oxazolidinonele</b>	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Are in vitro activitate bactericidă</li> <li>• Inhibă sinteza proteinelor</li> </ul>
<b>Doza</b>	<p><b>Adulți:</b> 600 mg, o dată pe zi. (Reducerea până la 400-300 mg/zi, dacă reacțiile adverse grave se dezvoltă).</p> <p><b>Copii:</b> 10 mg/kg de trei ori pe zi, la copii până la 11 ani și 10 mg/kg (doza maximă de 600 mg) de două ori pe zi, la copii mai mari. 10 mg/kg/ doză la fiecare 12 ore.</p> <p><u>Pyridoxinum</u>: toți pacienții trebuie să administreze Pyridoxinum în timpul tratamentului cu Linezolidum.</p>
<b>Forma farmaceutică</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprimate filmate: 400 și 600 mg.</li> <li>• Soluție intravenoasă: 2 mg/ml; 100, 200 sau 300 mg, în pungi. Dozele intravenoase sunt administrate timp de 30-120 de min.</li> <li>• Pulbere orală pentru suspensie: 100 mg/5 ml, flacon - 240 ml.</li> </ul>

<b>Depozitarea</b>	<p>A păstra comprimatele la temperatura camerei (15-25°C). Suspensia orală reconstituită poate fi păstrată la temperatura camerei timp de 21 de zile.</p> <p>Preparatul parenteral trebuie să fie păstrat la temperatura camerei (protejat de lumină și nu congelat).</p>
<b>Absorbția orală</b>	Absorbția orală aproape completă.
<b>Penetrarea în LCR</b>	Concentrațiile în LCR sunt aproximativ 1/3 din cele serice în studii pe animale și Linezolidum a fost utilizat în tratamentul meningitei la om.
<b>Situații speciale</b>	<p><u>Utilizarea în timpul sarcinii/alăptării:</u> nu se recomandă în timpul sarcinii sau alăptării din cauza datelor limitate.</p> <p><u>Utilizarea în boala renală:</u> nu se recomandă ajustarea dozei, dar metaboliți pot să acumuleze.</p> <p><u>Utilizarea în boala hepatică:</u> rar se asociază cu creșterea transaminazelor.</p>
<b>Reacții adverse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mielosupresia (scăderea nivelului de trombocite, scăderea nivelului de leucocite și/sau anemia).</li> <li>• Diaree, vome, dureri abdominale și greață.</li> <li>• Dereglarea vederii și neuropatia periferică pot fi ireversibile și administrarea Linezolidum trebuie oprită, în cazul în care acestea se dezvoltă; predomină riscul de orbire permanentă sau neuropatie permanentă.</li> <li>• Acidoză lactică - pacienții care prezintă greață sau vărsături recurente, acidoză inexplicabilă, sau un nivel scăzut de bicarbonat în timpul tratamentului cu Linezolidum, trebuie să beneficieze de o evaluare medicală imediată, inclusiv, evaluarea acidului lactic în sânge.</li> <li>• Pierderea sensibilității în extremități.</li> </ul>
<b>Contraindicații</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilitate la oxazolidinonele.</li> <li>• Simptomele de neuropatie (dureri, senzație de amorțeală, furnicături sau slăbiciune în extremități).</li> </ul>
<b>Interacțiuni medicamentoase</b>	Se va evita utilizarea la pacienții tratați cu medicamente serotonergice, cum ar fi: inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO), inhibitori selectivi ai recăptării serotoninei (de exemplu: Fluoxetinum, Paroxetinum), Litium, Antidepresive triciclice etc., deoarece pot provoca reacții grave la nivelul SNC, cum ar fi sindromul serotonergic.
<b>Monitorizarea</b>	<p>Monitorizarea neuropatiei periferice și nevritei optice (testele acuității vizuale la fiecare două luni sau, în cazul în care se dezvoltă simptomele, examenul clinic al neuropatiei periferice se va efectua lunar sau dacă se dezvoltă simptomele).</p> <p>Monitorizarea analizei complete a sângelui - săptămânal în perioada inițială, apoi lunar, iar apoi după necesități pe baza simptomelor. Există puțină experiență clinică, privind utilizarea prelungită.</p>
<b>Instruirea pacientului</b>	Acest medicament poate fi luat cu /sau fără alimente.



	<p><u>Luați cu alimente, în cazul în care irită stomacul.</u> Evitați alimentele și băuturile care conțin tiramină: brânzeturi vechi, carne uscată, varză acră, sos de soia, bere și vinuri roșii.</p> <p>Asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe dacă luați medicamente pentru răceala, congestie sau depresie.</p> <p>Pacienții trebuie instruiți să informeze lucrătorii medicali imediat, dacă apar oricare dintre următoarele situații:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ dureri, senzație de amorțeală, furnicături sau slăbiciune în extremități;</li> <li>✓ scaun negru (gudron) sau diaree severă;</li> <li>✓ sângerare sau vânătăi neobișnuite;</li> <li>✓ oboseală sau slăbiciune neobișnuită;</li> <li>✓ dureri de cap, greață sau vomă.</li> </ul>
--	---

## Anexa 12. Caracteristicile preparatului Delamanidum\* (Dlm).

<b>Clasa medicamentelor: Nitroimidazole</b>	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p>Inhibarea sintezei componentelor peretelui celular al micobacteriilor, acizilor metoxi-micolici și keto-micolici. Metabolitul intermediar reactiv, format din Delamanidum* și derivatul Desnitroimidazooxazole, se consideră că joacă un rol vital în inhibarea producerii acidului micolic.</p> <p>Se metabolizează de enzimele citocromului P450, cum ar fi CYP3A4 și formarea principalului său metabolit este reglementată de albumina plasmatică. Metaboliții identificați ai Delamanidum* nu prezintă activitate antimicobacteriană.</p> <p>Profilul complet metabolic al Delamanidum* la om nu a fost încă pe deplin elucidat.</p>
<b>Indicații</b>	<p>Recomandarea actuală pentru utilizarea Delamanidum* este valabilă pentru adulți (<math>\geq 18</math> ani) cu boala TB MDR pulmonară, inclusiv persoanele care trăiesc cu HIV și pacienții cu rezistență suplimentară sau intoleranță la fluorochinolone sau la medicamentele injectabile de linia a doua, cu leziuni extinse, stadiile avansate ale bolii și altele considerate cu risc inițial mai mare pentru rezultatele slabe, precum și la pacienții cu TB XDR.</p> <p>Utilizarea medicamentului la pacienții cu TB MDR extrapulmonară poate fi luată în considerare, extrapolând datele la pacienții cu TB pulmonară.</p>
<b>Doza</b>	<p><b>Adulți</b> este 100 mg, de 2 ori pe zi, indiferent de greutatea corporală, pentru o perioadă de 6 luni, administrat după masă.</p> <p><b>Atenționări:</b> precauție deosebită la administrarea persoanelor cu diabet zaharat, insuficiență renală sau hepatică severă, cei care folosesc alcool sau droguri și celor cu vârstă de peste 65 (datele privind eficacitatea și siguranța administrării sunt limitate sau nu sunt disponibile).</p>
<b>Forma farmaceutică</b>	Comprimate, 50 mg

<b>Depozitarea</b>	A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejate de umiditate.
<b>Absorbția orală</b>	Biodisponibilitatea a fost mai mare atunci când a fost administrat după o masă standard. Deci, de administrat după masă.
<b>Penetrarea în LCR</b>	Nu sunt disponibile date privind penetrarea în SNC.
<b>Situații speciale</b>	<p><u>Utilizarea în timpul sarcinii/alăptării nu este recomandată în prezent</u> din cauza lipsei dovezilor privind siguranța, eficacitatea și dozarea la această categorie de pacienți.</p> <p><u>Utilizarea medicamentului la copii nu este recomandată în prezent</u> din cauza lipsei dovezilor privind siguranța, eficacitatea și dozarea la această categorie de pacienți.</p> <p><u>Cu precauție la pacienții cu afecțiuni preexistente de sănătate</u>, care pot fi exacerbate sau agravate de Delamanidum*. În prezent nu există date privind eficacitatea și siguranța administrării la pacienții cu afecțiuni comorbide, cum ar fi diabetul zaharat, disfuncții hepatice și/sau renale, boli maligne, consumul de alcool și droguri, de aceea se recomandă screening-ul atent până la inițierea tratamentului.</p>
<b>Reacții adverse</b>	<p>Cel mai grav efect secundar este prelungirea intervalului QT, care poate duce la tulburări grave ale ritmului cardiac (tahicardia ventriculară, etc.) uneori, la moarte subită. La prelungirea intervalului QT poate contribui și hipoalbuminemia (în special sub 2,8 g/dl).</p> <p>Reacțiile adverse cel mai frecvent observate (rata &gt; 10%): greață (38,3%), vărsături (33%) și amețeli (30,2%). Alte reacții adverse: anxietate, parestezii/tremur, scăderea nivelului de potasiu în sânge.</p> <p>Reacțiile de hipersensibilitate nu au fost descrise, dar necesită vigilență în administrare.</p>
<b>Contraindicații</b>	Pacienții cu intervalul QT prelungit (QTcF > 500ms).
<b>Interacțiuni medicamentoase</b>	<p>Interacțiuni medicamentoase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ alte medicamente de linia a doua, în special Fluorochinolonele și Clofaziminum**, pot crește riscul potențial de cardiotoxicitate;</li> <li>✓ administrarea simultană cu Levofloxacinum crește riscul prelungirii intervalului QT;</li> <li>✓ nu sunt descrise cazuri privind administrarea concomitentă cu Moxifloxacinum și/sau Clofaziminum*;</li> <li>✓ preparatele antiretrovirale, în special regimurile care conțin Ritonavirum, pot provoca prelungirea modestă a intervalului QT;</li> <li>✓ studiile privind interacțiunea medicamentoasă dintre Delamanidum* și Tenofovirum, Efavirenzum și Lopinavirum/Ritonavirum, realizate printre persoanele sănătoase care nu au avut HIV sau TB, au demonstrat lipsa necesității de a ajusta doza de Delamanidum* a fost administrată cu oricare dintre acești agenți antiretrovirali.</li> </ul> <p>Este obligatorie monitorizarea pacienților privind aritmiile cardiace sau prelungirea intervalului QT (de exemplu, folosind ECG), precum și dezechilibrele electrolitice (în special, potasiul din ser).</p> <p>Până în prezent nu există date publicate privind utilizarea Delamanidum* la pacienții infectați cu HIV și TB MDR, care primesc</p>

	<p>TARV. Prin urmare, persoanele care cu HIV și care vor fi tratate cu Delamanidum*, ca parte a tratamentului TB MDR, trebuie să aibă regimuri TARV, proiectate în strânsă consultare cu medicii specialiști în TARV.</p> <p>Nu există date disponibile privind utilizarea simultană a Bedaquilinum și Delamanidum* (ambele pot prelungi intervalul QT).</p>
<b>Monitorizarea</b>	<p>Se recomandă activități de farmacovigilență și monitorizarea periodică a profilului de electroliți (nivelul potasiului seric).</p> <p><b>Obligator:</b> ECG (preferențial care raportează direct intervalul QTc) pentru monitorizarea regulată a intervalului QT în perioada tratamentului, mai ales dacă se administrează în asociere cu alte medicamente care prelungesc QT.</p> <p>Interpretare valori:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ mai mari de 440 ms vor fi interpretat ca prelungit;</li> <li>✓ mai mari de 480 de ms (sau o creștere mai mare de 60 ms, față de valoarea inițială) obligă la efectuarea profilului de electroliți serici și efectuarea ECG mai frecvent;</li> <li>✓ mai mare de 500 ms este considerat periculos și obligă stoparea administrării medicamentului responsabil de prelungirea intervalului QT.</li> </ul>
<b>Instruirea pacientului</b>	<p>Este nevoie de consimțământul informat, în scris, al pacientului în cazul utilizării Delamanidum* în schema de tratament, inclusiv în cadrul programelor de uz compasional. Personalul medical trebuie să informeze pacientul despre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ inițierea unui tratament nou cu Delamanidum*;</li> <li>✓ motivul pentru care medicamentul este propus de a fi inclus în regimul de tratament;</li> <li>✓ cunoaște beneficiile posibile și ricurile potențiale, inclusiv și nesiguranța rezultatelor după tratamentul efectuat.</li> </ul> <p>Pacientul trebuie încurajat să raporteze despre reacțiile adverse care apar în timpul administrării medicamentului. Astfel, se vor evita și soluționa efectele imprevizibile la administrare.</p>
<p><b>Notă.</b> Recomandarea privind utilizarea Delamanidum* (The use of Delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO, 2014), este valabilă pentru o perioadă maximă de 2 ani și va fi actualizată la apariția datelor suplimentare. Studiul este în curs de desfășurare, în faza a III-a, iar finalizarea, analiza și fiabilitatea rezultatelor va fi actuală pentru viitoarea revizuire a protocolului.</p>	

### Anexa 13. Caracteristicile preparatului Imipenemum (Imp) + Cilastatinum (Cln).

<b>Clasa medicamentelor: alte antibiotice beta-lactamice – Carbapeneme</b>	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p>Activitate in vitro - experiență clinică foarte limitată. Având în vedere că Imipenemum este degradat rapid de dipeptidazele renale, este utilizat în combinație cu inhibitorul dipeptidazelor - Cilastatinum. (Meropenemum un medicament similar cu Imipenemum este stabil la dipeptidazele renale și nu necesită Cilastatinum). Cilastatinum este parțial metabolizat pe cale renală.</p>
<b>Doza</b>	<p><b>Adulți:</b> 1000 mg IV, la fiecare 12 ore. (Doza de administrare se calculează pe componentul Imipenemum). În tratamentul tuberculozei se administrează în comun cu Amoxicillinum + Acidum clavulanicum</p>

	<p>125 mg, la fiecare 8-12 ore.</p> <p><b>Copii:</b> se recomandă Meropenemum.</p>
<b>Mod de administrare</b>	<p>Imipenemum + Cilastatinum este administrat intravenos, timp de 20-30 minute pentru o doză <math>\leq 500</math> mg/500 mg sau timp de 40-60 de min., pentru o doză <math>&gt;500</math> mg/500 mg.</p> <p>Nu este absorbție orală.</p>
<b>Forma farmaceutică</b>	<p>Pulbere pentru soluție perfuzabilă, raportul de Imipenemum și Cilastatinum 1:1. Flacoanele disponibile 250 mg, 500 mg, 750 mg sau 1 g și acestea conțin cantități egale din ambele medicamente (de exemplu, un „flacon de 500 mg” conține 500 mg de Imipenemum și 500 mg de Cilastatinum).</p>
<b>Depozitarea</b>	<p>Se pastrează la temperatura camerei (15-25°C).</p> <p>Produsul dizolvat se va păstra nu mai mult de 4 ore, la temperatura camerei sau nu mai mult de 24 de ore în frigider.</p>
<b>Penetrarea în LCR</b>	<p>Penetrează bariera hematoencefalică, dar copiii cu meningită tratați cu Imipenemum au avut rate ridicate de convulsii (se va da preferință Meropenemum în cazurile de meningită și pentru copii).</p>
<b>Situații speciale</b>	<p><u>Utilizarea în timpul sarcinii/alăptării:</u> nu există date suficiente referitoare la utilizarea Imipenemum + Cilastatinum la gravide și în perioada de alăptare.</p> <p><u>Utilizarea în boala renală:</u> ajustarea dozei în funcție de severitatea insuficienței renale: pentru clearance-ul creatininei de 20-40 ml/min - doza de 750 mg la fiecare 8 ore; pentru clearance-ul creatininei <math>&lt;20</math> ml/min - doza de 500 mg, la fiecare 12 ore.</p> <p>Pacienților cu un clearance al creatininei <math>\leq 5</math> ml/min nu trebuie să li se administreze Imipenemum + Cilastatinum, cu excepția cazului, în care hemodializa este începută în decurs de 48 de ore. Atât Imipenemum, cât și Cilastatinum sunt eliminate din circulație prin hemodializă. Pacientului trebuie să i se administreze Imipenemum + Cilastatinum imediat după ședința de hemodializă și la intervale de 12 ore de la sfârșitul ședinței de hemodializă. Pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, în special cei cu antecedente de afecțiuni ale sistemului nervos central (SNC), trebuie monitorizați cu atenție; pentru pacienții care efectuează ședințe de hemodializă se recomandă utilizarea Imipenemum + Cilastatinum numai în cazul în care beneficiul terapeutic depășește riscul potențial de apariție a convulsiilor.</p> <p>Utilizarea în boala hepatică: majorarea testelor funcționale hepatice au fost observate la 6% din pacienți, dar nu a fost documentată afectarea hepatică definită. Nu se recomandă modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.</p>
<b>Reacții adverse</b>	<p><u>Frecvente:</u> diaree, greață sau vărsături.</p> <p><u>Mai puțin frecvente:</u> convulsii, palpitații, colită pseudomembranoasă.</p>
<b>Contraindicații</b>	<p>Intoleranță cunoscută la Carbapeneme; în meningită (se va utiliza Meropenemum).</p>

<p><b>Interacțiuni medicamentoase</b></p>	<p>Ganciclovirum poate duce la un risc crescut de convulsii atunci când este administrat împreună cu Imipenemum + Cilastatinum.</p> <p>S-a evidențiat că administrarea concomitentă de Probenecid determină dublarea timpului de înjumătățire plasmatică a Cilastatinum, dar fără efecte asupra prezenței sale în urină.</p> <p>S-a evidențiat că administrarea concomitentă de Probenecid determină numai creșterea minimă a concentrației plasmatice și a timpului de înjumătățire plasmatică pentru Imipenemum, cu scăderea prezenței în urină a Imipenemum activ la aproximativ 60% din doza administrată.</p> <p>După administrarea concomitentă cu Carbapeneme, s-a observat o scădere a concentrației plasmatice de Acidum valproicum. Cea mai redusă concentrație a Acidum valproicum poate conduce la un control inadecvat al crizelor convulsive. Dacă Imipenemum și Acidum valproicum sunt administrate concomitent, concentrațiile plasmatice de Acidum valproicum trebuie monitorizate atent.</p>
<p><b>Monitorizarea</b></p>	<p>Monitorizarea simptomatică</p>
<p><b>Instruirea pacientului</b></p>	<p>Preîntâmpinați medicul dumneavoastră, dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ sunteți alergic (hipersensibil) la oricare alte antibiotice, cum sunt penicilinele, cefalosporinele sau carbapenemele;</li> <li>✓ luați Ganciclovirum, care este utilizat pentru tratamentul anumitor infecții virale;</li> <li>✓ luați Acidum valproicum sau Valproat de sodiu (utilizate pentru a trata epilepsia, tulburarea bipolară, migrena sau schizofrenia) sau oricare alte medicamente utilizate pentru subțierea sângelui, cum este <i>Warfarinum</i>.</li> </ul> <p>Informați imediat medicul, dacă apar situații ca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ bătăi rapide sau neregulate ale inimii;</li> <li>✓ convulsii;</li> <li>✓ diaree severă (apoasă sau cu sânge);</li> <li>✓ erupție cutanată, urticarie sau mâncărime;</li> <li>✓ edematierea feței, gâtului sau a buzelor;</li> <li>✓ respirație șuierătoare sau alte probleme de respirație.</li> </ul>

**Anexa 14. Caracteristicile preparatului Clofaziminum\* (Cfz).**

<b>Clasa medicamentelor: Diarilchinoline</b>	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p>Substanță liposolubilă, cu acțiune bactericidă și antiinflamatorie. Absorbția este lentă. După administrarea per os se absoarbe în 45–62%.</p> <p>Concentrația maximă în plasmă este atinsă peste 8-12 ore după administrare.</p> <p>Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală a Cfz este de 8-11 zile.</p> <p>Se poate acumula foarte ușor la nivelul tegumentelor, tractului gastro-intestinal, în macrofage sau monocite.</p> <p>După cure de durată, Cfz se depistează în țesutul subcutanat, ganglionii limfatici mezenteriali, vezica biliară, bilă, în suprarenale, splină, intestinul subțire, ficat, țesutul muscular, oase, piele. Este eliminat preponderent cu masele fecale.</p> <p>Este toxică pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ tractul gastro-intestinal: pacientul poate prezenta dureri abdominale intense (de tip colicativ) și diaree apoasă;</li> <li>✓ piele: determinând apariția unor pete de culoare roșiatică.</li> </ul> <p>Nu se recomandă administrarea în timpul sarcinii (indiferent de termenul de gestație)</p>
<b>Doza</b>	<p>Doza zilnică recomandată este de 50-200 mg, având un timp de înjumătățire plasmatică de peste 70 de zile.</p> <p><b>Adulți:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primele două luni 200 mg, o dată pe zi, în timpul mesei (preferențial cu lapte), pentru mărirea biodisponibilității și diminuarea posibilităților reacții adverse din partea tractului gastro-intestinal.</li> <li>• Urmatoarele luni: 100 mg, o dată pe zi, în timpul mesei.</li> </ul> <p><b>Copii:</b> dozele nu au fost încă stabilite.</p>
<b>Mod de administrare</b>	<p>Se administrează pe cale orală.</p> <p>Pacienților trebuie să li se recomande să ia medicamentul exact așa cum le este prescris și să urmeze indicațiile întreaga durată a tratamentului:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• o dată pe zi, în timpul mesei (preferențial cu lapte), pentru mărirea biodisponibilității și diminuarea posibilităților reacții adverse din partea tractului gastro-intestinal;</li> <li>• trebuie înghițit întreg, cu o cantitate suficientă de apă.</li> </ul>
<b>Forma farmaceutică</b>	Capsule 50 mg și 100 mg
<b>Depozitarea</b>	A se păstra la temperatura camerei (15-25°C)
<b>Penetrarea în LCR</b>	Lipsește date privind penetrarea barierii hematoencefalice.
<b>Situații speciale</b>	<u>Utilizarea în timpul sarcinii /alăptării:</u> nu se recomandă administrarea în lipsa datelor privind siguranța și/ sau eficacitatea.

	<p>Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la nu au evidențiat efect teratogen.</p> <p><u>Utilizarea în boala renală:</u> nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, până la moderată (nu sunt stabilite dozele în insuficiența renală severă, utilizați cu prudență).</p> <p><u>Utilizarea în boala hepatică:</u> nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, până la moderată. Dozarea și toxicitatea nu sunt bine stabilite în insuficiența hepatică severă, utilizați cu precauție și numai în cazul în care beneficiile depășesc riscurile.</p>
<b>Reacții adverse</b>	<p>Frecvente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tulburări gastrointestinale (greață, vomă, dureri abdominale, pierderea apetitului). Rar întâlnite : infarctul splinei, ocluzie intestinală, hemoragii gastrointestinale.</li> <li>• Pigmentarea tegumentelor și fluidelor de la maro deschis spre maro închis, uscăciunea pielii, prurit, ihtioză, fotosensibilitate. Pigmentarea este reversibilă, dispare după finalizarea tratamentului.</li> <li>• Pigmentarea conjunctivei, micșorarea acuității vizuale, senzație de uscăciune, arsuri oculare și alte simptome oculare.</li> <li>• Depresie reactivă din cauza pigmentării tegumentelor.</li> <li>• Prolungirea intervalului QTcF, tahiaritmii ventriculare.</li> </ul>
<b>Contraindicații</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refuzul pacientului</li> <li>• Intoleranța Cfz</li> </ul>
<b>Interacțiuni medicamentoase</b>	<p>Cfz poate reduce nesemnificativ absorbția Rifampicinum*.</p> <p>Administrarea în combinație cu Isoniazidum poate majora concentrația Cfz în plasmă și urină și micșora concentrația în tegumente.</p> <p>Se va administra cu precauție cu alte medicamente care prelungesc intervalul QTcF,(de exemplu: Bedaquilinum, Fluorochinolonele, Delamanidum*, medicamentele antifungice, etc.); orice eveniment sincopal (leșin) ar trebui să determine o evaluare medicală imediată și efectuarea ECG.</p>
<b>Monitorizarea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoleucograma lunar.</li> <li>• Monitorizarea clinică zilnic, interviu privind reacțiile adverse (lipotimii, palpitații, etc.).</li> <li>• ECG la inițierea tratamentului, apoi la 2, 4, 8, 12, 24 săptămâni de tratament sau mai frecvent la necesitate.</li> <li>• Testele funcției hepatice lunar.</li> <li>• Testarea electroliților serici lunar.</li> <li>• Lipaza serică în caz de afectare pancreatică.</li> <li>• Testul pentru sânge ocult în fecale, în caz de hemoragii din tractul gastrointestinal.</li> <li>• FGDS la necesitate.</li> </ul>
<b>Instruirea pacientului</b>	<p>Pacientul trebuie informat că Cfz este un medicament antituberculos nou și ar putea exista riscuri și efecte secundare necunoscute.</p>

	<p>La administrarea Cfz pot apărea următoarele reacții adverse grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pigmentarea tegumentelor și fluidelor de la maro deschis spre maro închis ,uscăciunea pielii, prurit, ihtioză, fotosensibilitate.</li> <li>• Tulburări gastrointestinale (greață, vomă, dureri abdominale, pierderea apetitului), rar intilnite : infarctul splinei, ocluzie intestinala, hemoragii gastrointestinale.</li> <li>• Pigmentarea conjunctivei, micșorarea acuitatii vizuale, senzatie de uscaciune , arsuri ocular si alte discomforturi din partea sistemului ocular</li> <li>• Tulburări ale ritmului cardiac și/sau hepatita.</li> </ul> <p>Acest medicament trebuie administrat în timpul mesei cu o cantitate suficientă de apă.</p> <p>Evitați alcoolul.</p> <p><u>Pacienții trebuie instruiți să informeze lucrătorii medicali imediat la apariția:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ durerilor abdominale;</li> <li>✓ icterul/colorarea pielii și ochilor;</li> <li>✓ palpitațiilor;</li> <li>✓ durerilor, toracice;</li> <li>✓ lipotimiilor.</li> </ul>
--	---

### Anexa 15. Managementul farmaco-terapeutic al reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR.

Reacția adversă	Medicamente recomandate pentru corijare
<b>Sindrom dispeptic</b>	Dieta, medicamente antisecretorii, prokinetice
<b>Candidoză</b>	Antimicotice
<b>Diaree</b>	Loperamidum
<b>Sindrom depresiv</b>	Inhibitori selectivi ai serotoninei, antidepresante triciclice
<b>Excitație psihomotorie</b>	Tranchilizante
<b>Psihoză</b>	Neuroleptice, tranchilizante
<b>Polineuropatie periferică</b>	Pyridoxinum (vitamina B <sub>6</sub> )
<b>Simptome vestibulare</b>	Antagoniști ai receptorilor dopaminergici, antihistaminice sistemice
<b>Mialgii, artralgii, cefalee</b>	Analgezice, AINS
<b>Reacții alergice</b>	Antihistaminice, glucocorticosteroizi locali, sistemici
<b>Sindrom bronhospastic</b>	Beta-agoniști inhalatorii, corticosteroizi inhalatorii sistemici
<b>Hipotirioidism</b>	Levotiroxinum
<b>Pierderi electrolitice</b>	Substituirea K <sup>+</sup> , Mg <sup>++</sup> , Na



## Anexa 16. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală.

Medicament	Dozele recomandate și frecvența administrării la pacienții cu clearance-ul <30 ml/min sau la cei aflați la hemodializă
<b>Isoniazidum</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Rifampicinum*</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Pyrazinamidum</b>	Doza de 25-35 mg/kg, de 3 ori pe săptămână.
<b>Ethambutolum</b>	Doza de 15-25 mg/kg, de 3 ori pe săptămână.
<b>Rifabutinum*</b>	Dozele uzuale pot fi administrate, dacă este posibil de monitorizat concentrația pentru a evita toxicitatea
<b>Rifapentinum*</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Streptomycinum*</b>	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână.
<b>Capreomycinum*</b>	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână.
<b>Kanamycinum*</b>	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână.
<b>Amikacinum</b>	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână.
<b>Ofloxacinum</b>	Doza de 600-800 mg, de 3 ori pe săptămână.
<b>Levofloxacinum</b>	Doza de 750-1000 mg, de 3 ori pe săptămână.
<b>Moxifloxacinum</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Gatifloxacinum*</b>	Doza de 400 mg, de 3 ori pe săptămână.
<b>Cycloserinum*</b>	250 mg zilnic sau 500 mg, de 3 ori pe săptămână.
<b>Terizidonom*</b>	Recomandări nu sunt elaborate.
<b>Protionamidum*</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Ethionamidum*</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Acidum para-aminosalicylicum</b>	Doza de 4 g, doza maximă de 2 ori pe zi.
<b>Bedaquilinum</b>	Nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (dozajul nu a fost stabilit în insuficiență).
<b>Linezolidum</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
<b>Clofaziminum*</b>	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
<b>Amoxicillinum + Acidum clavulanicum</b>	Pentru clearance-ul creatininei de 10-30 ml/min, doza de 1000 mg 2 ori pe zi; pentru clearance-ul creatininei <10 ml/min, doza de 1000 mg, o dată pe zi.
<b>Imipenemum + Cilastatinum</b>	Pentru clearance-ul creatininei de 20-40 ml/min, doza de 500 mg la fiecare 8 ore; pentru clearance-ul creatininei <20 ml/min, doza de 500 mg, la fiecare 12 ore
<b>Isoniazidum în doze mari</b>	Recomandări nu sunt elaborate

\*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

**Anexa 17. Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR.**

<b>Reacția adversă</b>	<b>Medicamentul responsabil</b>	<b>Măsuri de management</b>	<b>Comentarii</b>
<b>Convulsii</b>	<b>Cs, H, FQ, Imp/Cln</b>	<p>Anulați preparatul cauzal până la controlul convulsiilor.</p> <p>Asocierea anticonvulsivantelor, Pyridoxinum în doză zilnică maxim admisibilă (200 mg/zi).</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația neurologului.</p>	<p>Tratamentul anticonvulsivant va fi continuat până la încheierea tratamentului antituberculos sau anularea preparatului cauzal.</p> <p>Prezența convulsiilor în anamneză nu prezintă contraindicație pentru asocierea preparatului cauzal în schema de tratament.</p> <p>Pacienții cu convulsii în anamneză prezintă risc sporit de reapariție a acestora pe parcursul tratamentului antituberculos.</p>
<b>Polineuropatie periferică</b>	<b>Cs, Lzd, H, S, Km, Am, Cm, FQ, Eto/Pro, E</b>	<p>Indicați Pyridoxinum în doză zilnică maxim admisibilă (200 mg/zi).</p> <p>Asocierea vasodilatatoare periferice, AINS, analgezicelor.</p> <p>Antidepresante triciclice (evitarea în asociere cu Dlm).</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația neurologului.</p>	<p>Unele comorbidități (diabetul zaharat, HIV, alcoolismul) pot determina instalarea neuropatiei periferice, dar acestea nu prezintă contraindicație pentru indicarea preparatelor anti-TB corespunzătoare.</p> <p>Polineuropatia poate fi ireversibilă, dar sunt și cazuri când aceasta nu cedează după anularea preparatelor antituberculoase.</p>
<b>Dereglări auditive, vestibulare</b>	<b>S, Km, Am, Cm, Clr</b>	<p>Se va aprecia gradul hipoacuziei în comparație cu datele anterioare.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația ORL.</p>	<p>Este necesară efectuarea audiogramei înainte de inițierea tratamentului anti-TB MDR.</p> <p>Pierderea auzului poate fi ireversibilă.</p>

<b>Manifestări psihotice</b>	<b>Cs, H, FQ, Eto</b>	<p>Anularea preparatului pentru o perioadă scurtă (1-4 săptămâni).</p> <p>Tratamentul antipsihotic.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația psihiatrului.</p>	<p>Unii bolnavi vor necesita psihoterapie pe toată durata tratamentului anti-TB MDR.</p> <p>Prezența în anamneză a afecțiunilor psihice nu reprezintă o contraindicație pentru asocierea preparatelor nominalizate, dar indică o probabilitate crescută de apariție a manifestărilor psihotice pe fondal de tratament antituberculos.</p> <p>Simptomele psihotice, de obicei, sunt reversibile.</p>
<b>Sindrom depresiv</b>	<b>Cs, FQ, H, Eto/ Pro</b>	<p>Consiliere individuală sau de grup.</p> <p>Tratament cu antidepresante.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația psihiatrului.</p>	<p>Nu trebuie subestimate rolul condițiilor socioeconomice, ele fiind un factor important în dezvoltarea depresiei.</p> <p>Simptomele depresiei pot fi periodice și se pot micșora odată cu tratamentul eficient.</p> <p>Prezența în anamneză a perioadelor de depresie nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea preparatelor nominalizate, dar indică o posibilitate crescută de apariție a depresiei pe parcursul tratamentului antituberculos.</p>
<b>Hipotiriodism</b>	<b>Eto/Pro, Ps</b>	<p>Monitorizarea TSH o dată la 2 luni.</p> <p>La necesitate se va asocia Levothyroxinum.</p> <p>Consultația endocrinologului.</p>	<p>Restabilire completă după anularea Ps și Eto.</p> <p>Asocierea Ps și Eto mai frecvent provoacă hipotiriodism decât la administrarea separată a acestora.</p>
<b>Greața și voma</b>	<b>Eto/Pro,Ps, Bdq, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Lzd, Imp/cln</b>	<p>Aprecierea gradului de deshidratare, nivelul electrolitilor în sange, probelor ficatului, urea, creatinina serica.</p> <p>La necesitate se va efectua rehidratarea si corecția electrolitică.</p> <p>Indicarea antiemeticeilor.</p>	<p>Greața și voma sunt frecvente în primele săptămâni de tratament, dar se micșorează pe parcurs sau se supun tratamentului simptomatic.</p>

		Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.	
<b>Gastrită și dureri abdominale</b>	<b>Ps, Eto/Pro, Cfz, FQ, H, E, Z</b>	<p>Respectarea regimului dietetic.</p> <p>Asocierea H2- blocante, inhibitori ai pompei protonice, antacide, spasmolitice.</p> <p>Anularea pentru o perioadă scurtă 1-7 zile a preparatelor antiTB respective.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>Formele grave de gastrită pot fi însoțite de hematemă și/sau melenă(rar).</p> <p>Antacidele trebuie indicate la ore fixe pentru a evita dereglarea absorbției preparatelor antituberculoase (cu 2 ore până sau 3 ore după administrarea preparatelor antituberculoase).</p> <p>Dereglările date sunt reversibile.</p>
<b>Hepatita</b>	<b>Z, H, R, Eto/Pro, Ps, E, FQ</b>	<p>Stoparea tratamentului antituberculos până la dispariția manifestărilor hepatitei.</p> <p>Excluderea altor cauze a hepatitei.</p> <p>Identificați preparatul cu hepatotoxicitate maximă.</p> <p>Reînceperea administrării medicamentelor de la cele cu hepatotoxicitate mai redusă, monitorizând testele funcției hepatice.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>Grupul de risc sporit pentru reacția adversă dată sunt cei cu istoric de hepatită în anamneză, etilicii.</p> <p>Testarea serologică la hepatita virală A, B, C.</p> <p>Mai frecvent, aceste dereglări sunt reversibile.</p>
<b>Nefrotoxicitate</b>	<b>S, Km, Am, Cm</b>	<p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Monitorizarea nivelului creatininei, ureei serice, ratei de filtrare glomerulară.</p> <p>Consultația nefrologului.</p>	<p>Diabetul zaharat, afecțiuni renale în anamneză determină un risc crescut pentru dezvoltarea insuficienței renale.</p> <p>Insuficiența renală poate fi ireversibilă.</p>

<p><b>Dereglări electrolitice (hipokaliemie și hipomagnezie-mie)</b></p>	<p><b>Cm, Km, Am, S</b></p>	<p>Verificați monitorizarea nivelul <math>K^+</math></p> <p>În caz de hipokaliemie verificarea nivelul <math>Mg^{++}</math> și <math>Ca^{++}</math></p> <p>Compensarea dereglărilor electrolitice.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>Spitalizare în caz de hipokaliemie severă.</p> <p>Spironolactonum (25mg pe zi) și Amiloride hydrochloride (5-10 mg pe zi) pot reduce pierderile de Kaliu și Magneziu.</p>
<p><b>Neurita nervului optic</b></p>	<p>E, Eto/Pro, Lzd, Cfz, Rifabutinum*, H, S</p>	<p>Anularea preparatului cauzal.</p> <p>Consultați oftalmologul.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>De obicei, dereglările sunt reversibile, rar pot fi ireversibile.</p>
<p><b>Artralgii</b></p>	<p><b>Z, Bdq, FQ</b></p>	<p>Asocierea AINS, fizioprocedurilor local.</p> <p>Testarea probelor reumatice, nivelul acidului uric.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>Frecvent artralgiile diminuează fără intervenții suplimentare.</p> <p>În timpul administrării Pyrazinamidum poate crește nivelul acidului uric. Allopurinolum nu corijează această deviere.</p>
<p><b>Reactii alergice</b></p>	<p><b>Toate medicamentele</b></p>	<p>In caz de prurit cutan fără erupții cutanate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ tratament simptomatic cu antihistaminice și unguente hidratante,</li> <li>✓ monitorizare activă a bolnavului</li> <li>✓ în cazul erupțiilor cutanate alergice sau altor manifestări mai grave:</li> <li>✓ se va stopa administrarea preparatelor antituberculoase;</li> <li>✓ tratament desensibilizant;</li> <li>✓ enteroserbenți.</li> </ul>	

		<p>La dispariția simptomelor alergice se va reîncepe tratamentul antituberculos cu introducerea treptată a preparatelor (de la cel mai inofensiv), cu creșterea treptată a dozelor.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația alergologului.</p>	
<b>Preungirea intervalului QTc</b>	<b>Bdq, FQs, Clr, Cfz, Dlm</b>	<p>Monitorizarea ECG.</p> <p>Monitorizarea electroliților serici.</p> <p>La pacienții cu IR se vor ajusta dozele preparatelor în dependență de clearance-ul creatinei.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>Intervalul QTc este prelungit în hipercalcemie, hiperpotasemie și mai scurtat în hipocalcemie.</p> <p>Unele medicamente antiaritmice modifică durata intervalului QTc.</p>
<b>Efect mielosupresiv</b>	<b>Lzd</b>	<p>Stoparea medicamentului.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată (300mg) sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>În anemie severă - transfuzie de sânge.</p>	<p>Modificari în hemoleucogramă (leucopenie, trombocitopenie, anemie, coagulopatii, eozinofilie).</p>
<b>Alopecia</b>	<b>H, Eto/Pto</b>	<p>Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.</p>	<p>Poate avea loc căderea părului sau subțierea acestuia.</p> <p>Acest efect este reversibil.</p>
<b>Ginecomastia</b>	<b>Eto/Pto</b>	<p>Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.</p>	<p>Acest efect este reversibil.</p>
<b>Dureri musculare</b>	<b>Lzd</b>	<p>Stoaparea temporară a administrării preparatului.</p>	<p>Monitorizarea nivelului acidului lactic în sânge.</p>
<b>Gust metalic</b>	<b>Eto/Pto, Clr, FQ</b>	<p>Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.</p>	<p>Acest efect este reversibil.</p>

**Notă.** Medicamentele notate cu caractere mai evidențiat se asociază într-o măsură mai mare cu reacția adversă respectivă.

## Anexa 18. Comitetul de Management al TB DR.

Pentru a preveni utilizarea nerațională a medicamentelor (ce poate condiționa extinderea spectrului de rezistență) și elaborarea incorectă a regimurilor de tratament, toate cazurile de TB MDR/XDR vor fi discutate de către Comitetul de Management al TB DR. Ftiziopneumologul curant al pacientului va prezenta cazul la comitet pentru includerea în tratament, corecția schemei în funcție de toleranța și rezultatele TSM, evaluare. Obiectivele Comitetului de Management al TB DR sunt:

- De a lua decizia înrolării pacientului în tratament și de a selecta locul tratamentului pentru fiecare caz în parte.
- Să selecteze regimul și durata tratamentului.
- Să evalueze rezultatele intermediare (la fiecare 3 luni) și finale ale tratamentului.
- Să-soluționeze problemele apărute în managementul pacienților TB MDR/XDR.

### Criterii de includere în tratamentul MDR:

- Pacienții cu TB MDR confirmată, inclusiv prin metode molecular genetice.
- Pacienți cu TB din grupul de risc sporit pentru TB MDR.
- Acordul **semnat al pacientului** pentru administrarea tratamentului antituberculos cu preparate de linia a II-a.
- Asigurarea tratamentului direct observat pe durata întregului tratament (de către un cadru medical sau o persoană instruită).

### Criterii de neinclusiune:

- Pacienții care refuză tratamentul TB MDR.
- Stadii terminale ale bolilor concomitente cu speranța de viață mai mică decât durata tratamentului.
- Epuizarea rezervelor farmacoterapeutice (rezistența totală la preparatele de linia a II-a)
- Alte situații particulare care împiedică administrarea sub directă observație a tratamentului pe toată durata acestuia.
- Prezența contraindicațiilor pentru tratamentul cu preparatele de linia a II-a.

**Notă.** Documentația aferentă pentru evaluarea cazului: Formularul 027/e; Ro arhiva; Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză (TB 01), Chestionarul; Fișa de declarare a reacțiilor adverse (pentru situația respectivă); rezultatele bacteriologice și de laborator.

## Anexa 19. Rezistență încrucișată între medicamentele antituberculoase.

Medicamentele	Rezistența încrucișată
<b>Rifampicinum*</b>	Rifampicinum* și Rifabutinum* au un nivel ridicat de rezistență încrucișată.
<b>Isoniazidum</b>	Ethionamidum*/Protionamidum* pot avea o rezistență încrucișată cu Isoniazidum, dacă mutația inhA este prezentă.
<b>Aminoglicozidele și polipeptidele</b>	Amikacinum și Kanamycinum* au rezistență încrucișată foarte înaltă.

	<p>Kanamycinum*/Amikacinum și Capreomycinum* au rezistență încrucișată moderată, care este asociată cu mutația rrs (implicațiile clinice nu sunt clare).</p> <p>Streptomycinum* are rezistență încrucișată redusă cu Kanamycinum*/Amikacinum și Capreomycinum*.</p>
<b>Fluorochinolonele</b>	<p>Fluorochinolonele au rezistență încrucișată variabilă între ele.</p> <p>Datele in vitro sugerează că fluorochinolone de generație mai veche (Levofloxacinum, Gatifloxacinum*, Moxifloxacinum) rămân eficiente atunci când fluorochinolone de generație mai nouă (Ofloxacinum) demonstrează rezistență, cu toate că semnificația clinică a acestei constatări nu este cunoscută.</p> <p>Levofloxacinum este enantiomerul biologic activ al Ofloxacinum; prin urmare mutațiile care reduc sensibilitatea la Ofloxacinum vor reduce sensibilitatea la Levofloxacinum.</p> <p>Când Levofloxacinum (un fluorochinolon de generația a treia) demonstrează rezistență, nu se știe dacă chinolonele de generația a patra (Moxifloxacinum și Gatifloxacinum*) rămân eficiente, precum și utilizarea lor în astfel de cazuri nu este standardizată.</p> <p>Nu se cunoaște dacă rezistența încrucișată este completă între fluorochinolonele de generația a patra (de exemplu, între Moxifloxacinum și Gatifloxacinum*).</p>
<b>Tioamidele</b>	Ethionamidum* și Protionamidum* au rezistență încrucișată 100%.
<b>Thioacetazonum*</b>	Rezistența încrucișată la Isoniazidum, Ethionamidum*/Protionamidum* și PAS a fost raportată, dar, în general, este considerată joasă.
<b>Notă.</b> Ofloxacinum este considerată a fi un fluorochinolon de generația a doua, Levofloxacinum de generația a treia, Moxifloxacinum și Gatifloxacinum* sunt considerate fluorochinolone de generația a patra.	

## Anexa 20. Penetrarea medicamentelor antituberculoase în lichidul cefalorahidian.

<b>Penetrare bună</b>	Isoniazidum, Rifampicinum*, Pyrazinamidum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Cycloserinum*, Linezolidum, Imipenemum, Meropenemum
<b>Penetrare numai în prezența inflamației meningeale</b>	Aminoglicozide (Streptomycinum*, Kanamycinum*, Amikacinum), fluorochinolone (Moxifloxacinum, Levofloxacinum, Ofloxacinum)
<b>Penetrare slabă sau nu penetrează</b>	Ethambutolum, PAS
<b>Nu sunt date sau sunt puține date</b>	Capreomycinum*, Clofaziminum*, Claritromicina

\*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.



**Anexa 21. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru PCN „TUBERCULOZA LA ADULT”**

Denumirea IMSP evaluată prin audit						
Data auditului						
Persoana responsabilă de completarea fișei (nume, prenume, telefon de contact)						
Datele medicului curant (nume, prenume, telefon de contact)						
Numărul fișei medicale						
Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui (ZZ-LL-AAAA)						
Sexul pacientei/ lui					Masculin <input type="checkbox"/>	Feminin <input type="checkbox"/>
Mediul de reședință a pacientei/lui					Urban <input type="checkbox"/>	Rural <input type="checkbox"/>
<b>1.</b>	<b>Depistare si profilaxie</b>	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>	<b>Comentariul auditorului</b>
1.1	<b>Depistare activa in grupul de risc si cel cu vigilenta sporita pentru TB</b>					
	A fost efectuată culegerea anamnesticalui?				Examinarea fișei medicale	
	S-a evaluat tabloul clinic?				Examinarea fișei medicale	
	S-a efectuat Rx OCT digitala sau convențională?				Examinarea fișei medicale, TB03	
1.2	<b>Depistare pasiva la adresare cu simptome sugestive pentru TB</b>					
	A fost efectuată culegerea anamnesticalui și evaluarea factorilor de risc?				Examinarea fișei medicale	
	S-a evaluat clinic?				Examinarea fișei medicale	
	S-au colectat doua probe de spută la BAAR, inclusiv una matinala?				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME TB	
	S-a efectuat Rx OCT digitală sau convențională?				Examinarea fișei medicale	
	In caz de BAAR neg, s-a administrat tratament antibacterian nespecific 7-10 zile?				Examinarea fișei medicale	

	S-a evaluat bolnavul posttratament antibacterian?				Examinarea fișei medicale, TB03, SIME TB	
	S-au colectat doua probe de spută la BAAR, inclusiv una matinala?				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME TB	
	S-a efectuat Rx OCT digitala sau convențională?				Examinarea fișei medicale	
	S-a indicat CT pentru diagnostic diferențial? (la necesitate)				Examinarea fișei medicale	
1.3	<b>Profilaxia specifica</b>					
	S-a efectuat tratament preventiv cu Isoniazidum la persoanele HIV infectate?				Examinarea fișei de tratament, TB01	
1.4	<b>Profilaxia nespecifică</b>					
	S-a efectuat scolarizarea pacientului privitor la masurile de control a infecției?				Examinarea fișei medicale	
<b>2.</b>	<b>Diagnostic</b>	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>	<b>Comentariul auditorului</b>
2.1	<b>Microbiologic conform algoritmului</b>					
	S-au colectat doua probe la BAAR, inclusiv una matinala?				Examinarea TB-05, TB03, TB04, SIME TB	
	S-a investigat prin Xpert MTB/RIF?				Examinarea TB-05, TB03, TB04, SIME TB	
	S-a investigat prin BACTEC cu TSM?				Examinarea TB-06 TB03, TB04, SIME TB	
	S-a investigat prin LJ cu TSM?				Examinarea TB-06 TB03, TB04, SIME TB	
2.2	<b>Examen radiologic</b>					

	S-a efectuat Rx OCT digitala sau conventionala?				Examinarea fișei medicale	
2.3	S-a efectuat testul HIV?				Examinarea fișei medicale SIME TB, TB03	
	La rezultat pozitiv, s-a investigat pentru CD4?				Rezultatul investigației	
	S-a indicat Co-trimoxazol?				Examinarea fișei medicale	
	La rezultat pozitiv, a fost consultat de către infecționist?				Examinarea fișei medicale	
	A fost indicat TARV?				Examinarea fișei medicale SIME TB, TB03	
2.4	S-au efectuat investigații paraclinice și de laborator?				Examinarea fișei medicale	
2.5	S-a efectuat consultația altor specialiști? (dupa necesitate)				Examinarea fișei medicale	
2.6	Diagnosticul de TB formulat conform PCN				Examinarea fișei medicale	
2.7	Patologiile asociate reflectate în diagnostic				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
<b>3. Tratament</b>						
	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>	<b>Comentariul auditorului</b>	
	A fost discutat cu pacientul sau reprezentantul legal al acestuia și semnat consimțământul informat privitor efectuarea tratamentului antituberculos?				Examinarea fișei medicale	
	A fost inițiat tratamentul?				Examinarea TB-01, SIME TB, TB03	
	Au fost respectate principiile de tratament standardizat conform definiției de caz și TSM?				Examinarea TB-01, SIME TB	

	Respectarea schemei de tratament				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Respectarea duratei tratamentului				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Respectarea dozelor de medicamente conform masei corporale a pacientului				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Respectarea criteriilor de spitalizare				Examinarea F-027e	
	Respectarea criteriilor de externare				Examinarea F-027e	
	In TB sensibilă s-au indicat preparate combinate?				Examinarea TB-01, SIME TB	
	Modificarea schemei de tratament s-a efectuat în baza de TSM ?				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Modificarea schemei de tratament s-a efectuat din cauza reacțiilor adverse/intoleranței?				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	A fost cazul prezentat la Comitetul de Management TB DR? (pentru cazurile DR)				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Se monitorizează reacțiile adverse?				Examinarea fișei medicale	
	Reacțiile adverse înregistrate				Examinarea fișei medicale, SIME TB, Declarația RA către Agenția medicamentului	
	S-a indicat tratament de corectie?				Examinarea fișei medicale	
	Se efectuează monitorizarea tratamentului?				Examinarea fișei medicale, SIME TB, TB03	

	Monitorizarea clinică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?				Examinarea fișei medicale	
	Monitorizarea microbiologică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?				Examinarea fișei TB-05, SIME TB, TB03	
	Monitorizarea radiologică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?				Examinarea fișei medicale, SIME TB, TB03	
	Monitorizarea prin examen paraclinic (conform recomandarilor PCN)?				Examinarea fișei medicale	
	Interpretarea rezultatelor analizelor și întreprinderea măsurilor în caz de devieri de la norma				Examinarea fișei medicale	
	Prezentarea periodică a pacienților la Comitetul de Management (conform recomandarilor)				Prezența deciziilor Comitetului de Management, SIME TB	
	Executarea recomandarilor Comitetului de Management				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Evaluarea rezultatelor de tratament a pacienților conform criteriilor				Examinarea fișei medicale , SIME TB	

	Rezultatul tratamentului	1= vindecat 2= tratam încheiat 2 = eșec 3 41 =PS plecat temporar din RM 42 = PS plecat definitiv din RM 43 = PS /altele 51 = deces TB 52 = deces alt motiv 7 = neevaluat 81 = continuă tratamentul schema individuala 82 = continuă tratamentul cu preparate de linia 2 83 = continuă tratamentul cu preparate de linia 1			Examinarea fișei medicale, SIME TB	
<b>4.</b>	<b>Aderenta la tratament</b>	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>	<b>Comentariul auditorului</b>
	Consilierea pacientului/ei documentată				Examinarea fișei medicale	
	Este tratamentul administrat DOT?				Examinarea fișei medicale, TB01, SIME TB	
	Beneficiază de suport motivațional?				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Suport CNAM				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Suport FG				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Suport APL				Examinarea fișei medicale	

	Alte (specificați)				Examinarea fișei medicale	
<b>5.</b>	<b>Examinarea contingentului</b>	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>	<b>Comentariul auditorului</b>
<b>5.1</b>	În cazul pacientului pierdut din supraveghere, s-a întreprins măsuri pentru a readuce pacientul în tratament?				Examinarea fișei medicale	
<b>5.2</b>	În cazul pacientului cu eșec s-a analizat cauza eșecului?				Examinarea fișei medicale	
<b>5.3</b>	În cazul pacientului cu eșec s-au întreprins măsuri în corecția tratamentului?				Examinarea fișei medicale	
<b>6</b>	Informația referitor la cazul TB coincide cu informația înregistrată suport hârtie/format electronic?				Examinarea fișei medicale, TB01, Registru TB03, SIME TB	
<b>Rezultatele au fost comunicate</b>						
<b>Medicul curant:</b>						

## Anexa 22. Sumarul recomandărilor din Protocol clinic național „Tuberculoza la adult”.

- De la toți pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei se vor recolta cel puțin 2 probe de spută pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic [7, 42].
- Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe, prin Xpert MTB/RIF doar una, preferabil cea matinală [7, 42].
- Utilizarea Xpert MTB/RIF și Xpert Ultra pentru diagnosticarea tuberculozei și detectarea rezistenței la Rifampicinum\* la copii din spută, masele fecale, specimene nasofaringice și gastrice [42].
- Utilizarea Xpert MTB/RIF și Xpert Ultra pentru diagnosticarea TB și detectarea rezistenței la Rifampicinum\* la adulți cu TB extrapulmonară [42].
- Pentru confirmarea etiologică a cazului de tuberculoză, toți pacienții cazuri noi și recidive, înainte de inițierea tratamentului specific, vor colecta probe pentru izolarea *M.tuberculosis* pe medii de cultură (LJ, MGIT) conform algoritmului. Probele vor fi transportate către Laboratoarele de Referință din zona de deservire [7].
- În cazul unui rezultat Xpert pozitiv, RIF=REZ (rezistent la Rifampicinum\*)– se va stabili diagnosticul de TB MDR. În cazurile când rezultatul Xpert pozitiv, RIF=REZ necesită argumente suplimentare pentru a stabili TB MDR, se va efectua metoda culturală (MGIT) și moleculară (MTBDRplus) din spută, pentru a confirma rezistența la Isoniazidum [7].
- Toate cazurile confirmate prin Xpert TB MDR se vor examina ulterior prin metoda MGIT și MTBDRsl cu testarea sensibilității la preparatele antituberculoase de linia 2 [7].
- Pentru pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR, dar cu rezultatele Xpert pozitiv, RIF=Sensibil – se vor testa adăugător prin metoda moleculară Hain (MTBDR plus) și/sau MGIT pentru testarea rezistenței către Isoniazidum (preferabil din aceeași proba) [7].
- Pentru pacienții simptomatici cu rezultate negative la ambele metode, care sunt cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR și la care simptomele clinice și/sau radiologice persistă, se va utiliza metoda culturală (MGIT) [7].
- Pacienții care sunt în imposibilitate de a expectora sputa se va examina suc gastric pentru identificarea *M. tuberculosis* [7].
- Examinarea clinică a persoanelor care au contactat cu pacienții TB: istoricul complet al persoanei; examenul clinic; examenul radiologic OCT; persoanele identificate cu simptome sugestive pentru TB sunt supuse examinărilor microbiologice (microscopia sputei la BAAR, Xpert MTB/RIF, cultura) [26].
- Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor contactilor intradomiciliari sau apropiați [26].
- Contacti care au simptome sugestive pentru TB activă trebuie să fie consiliați și testați la HIV, ca parte a evaluării lor clinice [26].
- Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV, cu rezultatele testului tuberculinic necunoscut sau pozitiv și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire HIV. Tratamentul trebuie acordat acestor persoane indiferent de gradul lor de imunodeficiență, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate [22].
- Tratamentul preventiv se poate administra copiilor cu vârsta  $\geq 5$  ani, adolescenților și adulților, care au contacte intradomiciliare cu persoanele cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, la care sa constatat că nu au TB activă printr-o evaluare clinică adecvată sau în conformitate cu ghidurile naționale [22].
- Pacienții care inițiază tratament anti-TNF, pacienții care primesc dializă, pacienții care se pregătesc pentru transplant hematologic sau de organ și pacienții cu silicoză trebuie să fie sistematic testați și tratați pentru infecția tuberculoasă latentă [22].
- Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV trebuie examinați la TB conform unui algoritm clinic. Cei care nu raportează nici un simptom (tuse, febră, pierdere în greutate sau transpirații nocturne) puțin probabil să aibă TB activă și trebuie să beneficieze de tratament preventiv, indiferent de statul lor de TARV [22].
- Radiografia toracică poate fi oferită persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc TARV, iar tratamentul preventiv trebuie acordat celor fără schimbări pe clișeu radiologic [24].
- Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV care sunt examinați la tuberculoză conform unui algoritm clinic și care raportează oricare dintre simptomele actuale - tuse, febră, pierdere ponderală sau transpirație nocturnă pot avea TB activă și trebuie evaluați pentru TB și alte boli care provoacă astfel de simptome [8].
- Pentru testarea ITBL se va utiliza de bază testul cutanat cu Tuberculinum\*, la necesitate testul de eliberare a interferon-gamma (Interferon gamma releasing assay-IGRA) [24].
- Testarea la ITBL prin testul tuberculinic sau IGRA nu sunt definitive pentru inițierea tratamentului preventiv la persoanele care trăiesc cu HIV sau în contactele intradomiciliare cu copii cu vârsta mai mică de 5 ani [24].
- Monoterapia cu Isoniazidum timp de 6-9 luni este recomandată pentru tratamentul ITBL atât la adulți, cât și la copii [22].
- Rifampicinum\* și Isoniazidum zilnic timp de 3 luni pot fi oferite ca o alternativă la 6 luni de monoterapie cu Isoniazidum ca tratament preventiv atât pentru adulți [22].
- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum trebuie să fie administrat la adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV indiferent de gradul de imunosupresie, istoricul tratamentului antituberculos anterior și sarcină (recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută) [22].
- Contactele cu risc înalt al pacienților cu tuberculoză multidrorezistentă, bazat pe evaluarea individualizată a riscului și o justificare clinică solidă [34].



- Triarea persoanelor cu semne și simptome TB, sau cu boală TB, este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali (inclusiv lucrătorii din domeniul sănătății comunitare), persoanele care vizitează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmisie [2].
- Se recomandă separarea / izolarea respiratorie a persoanelor cu tuberculoza infecțioasă presupusă sau demonstrată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali sau alte persoane care vizitează unitățile medicale [36].
- Se recomandă inițierea rapidă a tratamentului eficient al tuberculozei la persoanele cu boală TB, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmitere [2].
- Igiena respiratorie (inclusiv eticheta tusei) la persoanele cu TB prezumată sau confirmată este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmisie [36].
- Sistemele de lămpi ultraviolete germicide (GUV) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmisie [36].
- Sistemele de ventilație (inclusiv modul natural, mixt, ventilație mecanică și aer recirculat prin filtre de aer cu particule de înaltă eficiență [HEPA]) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane din zone cu un risc ridicat de transmisie [36].
- În cadrul unui program de protecție respiratorie, se recomandă respiratoare cu particule pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmisie [36].
- La pacienți noi cu tuberculoză pulmonară tratați cu regimul care conține Rifampicinum\* pe tot parcursul tratamentului, dacă se găsește un frotiu de spută pozitiv la finalizarea fazei intensive, prelungirea fazei intensive nu este recomandată [8].
- La populațiile cu niveluri ridicate de rezistență la Isoniazidum cunoscută sau suspectată, pacienții Caz nou pot primi HRE în faza de continuare ca alternativă acceptabilă la HR [8].
- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum\* și rezistentă la Isoniazidum, se recomandă tratamentul cu Rifampicinum\*, Ethambutolum, Pyrazinamidum și Levofloxacinum pentru o durată de 6 luni [14].
- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum\* și rezistentă la Isoniazidum, nu se recomandă adăugarea Streptomycinum\* sau a altor agenți injectabili la regimul de tratament [14].
- La pacienții cu TB MDR/RR care nu au fost tratați anterior mai mult de o lună cu medicamente de linia a doua utilizate în regimul scurt TB MDR sau la care a fost exclusă rezistența la fluorochinolone și agenți injectabili de linia a doua, un regim scurt TB MDR de 9-12 luni poate fi utilizat în locul regimurilor lungi [41].
- Dacă regimul nu poate fi compus doar cu agenți din grupele A și B, agenții ai Grupului C sunt adăugați pentru a-l completa [14].
- La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, se recomandă o durată totală de tratament de 18-20 de luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările de efect) [14].
- La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, se recomandă o durată de tratament de 15-17 luni după conversia culturii; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările de efect) [14].
- La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, care conțin Amikacinum sau Streptomycinum\*, se recomandă o fază intensivă de 6-7 luni, durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările de efect) [14].
- La pacienții cu regimuri lungi TB MDR/RR, cultura sputei în plus la microscopie sputei se recomandă pentru a monitoriza răspunsul la tratament [7].
- La pacienții cu TB RR sau TB MDR, rezecția parțială electiv pulmonară (lobectomie sau rezecție pană) pot fi utilizate în paralel cu regimul recomandat TB MDR [29].
- Terapia antiretrovirală este recomandată tuturor pacienților cu HIV și TB DR care necesită medicamente antituberculoase de linia a doua, indiferent de numărul de celule CD4, cât mai devreme (în primele 8 săptămâni) după inițierea tratamentului antituberculos [15].
- Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire HIV. Tratamentul trebuie acordat acestor persoane indiferent de gradul de imunosupresie, indiferent de gradul lor de imunodeficiență, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate [23].
- Rifapentinum\* și Isoniazidum săptămânal timp de 3 luni pot fi oferite ca o alternativă la 6 luni de monoterapie cu Isoniazidum ca tratament preventiv atât pentru adulți, cât și pentru copiii din țările cu incidență TB înaltă [23].
- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum la adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV trebuie să fie administrat indiferent de gradul de imunosupresie, istoricul tratamentului antituberculos anterior și sarcina [23].
- Meningită tuberculoasă (toate stadiile) - terapie inițială cu corticosteroizi (Dexamethasonum sau Prednisolonum), pe o perioadă de 6-8 săptămâni [3].
- Pericardită tuberculoasă - terapie inițială cu corticosteroizi adjuvanți (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor) [3].

- Educația și consilierea în domeniul sănătății privind boala și aderența la tratament trebuie furnizate pacienților care urmează tratament TB [12].
- Un pachet de intervenții pentru aderență la tratament poate fi oferit pacienților care urmează tratament TB, împreună cu selectarea unei opțiuni adecvate de administrare a tratamentului [12].
- Urmărirea (tragers) sau monitorizarea digitală a medicamentelor [37].
- Suport material pentru pacient (recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor) [37].
- Suport psihologic pentru pacient (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor) [37].
- Educația personalului (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor) [37].
- Pacienții care urmează tratamentul de tuberculoză pot beneficia de următoarele opțiuni de tratament: se recomandă tratamentul direct observat (DOT) în comunitate sau la domiciliu în raport cu DOT în instituțiile medicale sau cu tratament nesupravegheat [37]; DOT administrat de furnizori instruiți sau de asistenți medicali este recomandat în raport cu DOT administrat de membrii familiei sau tratament nesupravegheat [37]; tratamentul video observat (VOT) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de furnizorii de servicii medicale și de pacienți [37].
- Pacienții cu TB MDR trebuie tratați utilizând în principal îngrijiri ambulatorii, mai degrabă decât modele de îngrijiri bazate pe spitalizare [14].
- Un model descentralizat de îngrijire este recomandat față de un model centralizat pentru pacienții cu TB MDR aflați în tratament [37].

## Anexa 23. Ghidul pentru pacient „Curs de instruire pentru bolnavi, rude și persoane apropiate acestora”.

### Ghidul pentru pacient „Curs de instruire pentru bolnavi, rude și persoane apropiate acestora”.

#### **TUBERCULOZA POATE FI TRATATĂ!**

- **CE ESTE TUBERCULOZA?**

**Tuberculoza** este o maladie contagioasă, provocată de *M.tuberculosis*, care se transmite pe calea aerogenă și care afectează în primul rând plămâni. Tratamentul ei este de durată îndelungată și necesită respectarea recomandărilor medicului specialist. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Uniunea Internațională de Control a TB și Maladiilor Aparatului Respirator (UNION) recomandă una dintre cele mai eficiente strategii de control al tuberculozei DOTS (engl. Directly Observed Treatment Shortcourse ).

- **Care sunt principalele simptome ale tuberculozei?**

**Cel mai frecvent tuberculoza afectează plămâni. Principalele simptome ale tuberculozei pulmonare sunt:**

- tuse cu spută mai mult de 3 săptămâni;
- febră timp de o săptămână fără o cauză evidentă, frisoane;
- dureri în regiunea cutiei toracice;
- hemoptizie (spută cu sânge eliminată prin tuse);
- scădere bruscă în greutate,
- pierderea poftei de mâncare;
- astenie permanentă, oboseală;
- dispnee la efort fizic;
- transpirații excesive, mai ales noaptea.

- **Cum trebuie să procedați în cazul în care ați constatat simptomele menționate la dumneavoastră sau la apropiații dumneavoastră?**

În niciun caz nu inițiați autotratament, nu pierdeți timpul. **În cel mai scurt timp solicitați asistența medicului de familie.** Medicul va dispune trimiterea dumneavoastră pentru examinări la ftiziopneumolog. Numai specialistul poate prescrie un tratament adecvat. Nu trebuie să vă însăimânte diagnosticul „tuberculoză”. Un tratament precoce este șansa dumneavoastră de a vă vindeca.

- **Ce investigații se fac în cazul prezentării cu simptome sugestive de tuberculoză?**

Principalele investigații efectuate în caz de suspectare a tuberculozei la maturi sunt: examenul medical, analiza microscopică a sputei și radiografia cutiei toracice. Toate aceste investigații nu provoacă dureri și sunt inofensive. Volumul de investigații este stabilit de medic.

- **Cum se tratează tuberculoza?**

**Tratamentul tuberculozei** constă din 2 faze: faza intensivă și faza de continuare (sau consolidare). Faza intensivă (inițială) se realizează în condiții de spital (secție) specializat și durează 2-3 luni. După finalizarea fazei intensive de tratament, când bolnavul nu mai elimină micobacterii de tuberculoză prin spută și nu prezintă pericol pentru persoanele din jur, el este externat pentru continuarea tratamentului în faza de consolidare, în condiții de ambulatoriu. Faza de consolidare durează 4-5 luni și prezintă una din condițiile vindecării. Pe parcursul tratamentului, periodic se examinează sputa bolnavului (cu scopul de a determina prezența micobacteriei de tuberculoză), se efectuează alte investigații necesare (radiografia organelor cutiei toracice, probele ficatului etc.). Succesul tratamentului, în mare măsură, depinde de respectarea recomandărilor medicului de către bolnav.

- **Care sunt remediile medicamentoase utilizate în tratamentul tuberculozei?**

Există câteva grupe de preparate antituberculoase care manifestă:

- ✓ efect bacteriostatic (capacitatea de a preveni creșterea și înmulțirea micobacteriilor de tuberculoză);
- ✓ efect bactericid (capacitatea de a omorî micobacteriile tuberculozei);
- ✓ efect de prevenire a rezistenței micobacteriilor la preparatele antituberculoase.

Cu acest scop medicul ftiziopneumolog, după o analiză completă a stării pacientului și a rezultatelor investigațiilor acestuia, optează pentru o anumită combinație a medicamentelor antituberculoase.

Tratamentul, atât în faza intensivă, cât și în faza de consolidare, implică administrarea sub directă observație a fiecărei doze de medicament prescris.

#### **Principalele 5 preparate antituberculoase:**

**Isoniazidum (H)** se produce sub formă de comprimate. Se păstrează la un loc ferit de lumină, într-un ambalaj ermetic. De obicei, tratamentul cu H este suficient tolerat de pacient. Uneori însă, pe parcursul primei săptămâni de tratament, pot

apărea unele efecte secundare: erupții cutanate, grețuri, dereglări ale somnului. Cu scopul prevenirii acestor efecte nedorite este recomandată administrarea Pyridoxinum (Vit. B6).

**Rifampicinum\* (R)** este produsă sub formă de comprimate sau capsule. Se administrează cu 30 de minute înainte de masă. De obicei, este tolerată suficient. Uneori pot fi înregistrate astfel de simptome ca: dureri în abdomen, grețuri, vomă, cefalee. R poate să dea o colorație roșie lacrimilor (și lentilelor de contact), salivei, urinei. Sub influența R scade eficiența contraceptivelor administrate peroral. În astfel de cazuri este necesar consultul medicului specialist pentru determinarea altei metode de contracepție.

**Pyrazinamidum (Z)** este produsă sub formă de comprimate. De obicei, este bine tolerată. Câteodată pot fi semnalate artralгии. Uneori apar vertije, febră, grețuri, inapetență. De obicei, aceste efecte secundare nu necesită suspendarea medicamentului.

**Streptomycinum\* (S)** de regulă este utilizată în unele cazuri de boală în faza inițială a tratamentului în spital sub supravegherea personalului medical. Se introduce intramuscular.

**Ethambutolum (E)** este produs sub formă de comprimate. Poate produce afectarea vederii - o scădere a acuității vizuale. În cazul apariției dereglărilor vizuale, pacientul necesită consultul oftalmologului.

Pentru comoditate în tratamentul tuberculozei sunt folosite preparate combinate.

- **Momente importante ale tratamentului antituberculos.**

**Să reținem:**

- ✓ medicamentele indicate se administrează dimineața, concomitent, cu 30 min. înainte de masă (dejun);
- ✓ respectarea dozei și a combinației de medicamente indicate de medic, evitarea omiterii dozei sunt obligatorii;
- ✓ se recomandă administrarea medicamentelor înainte de masă, ceea ce permite prevenirea unor simptome (cefalee, grețuri etc.);
- ✓ în cazul apariției unor simptome neplăcute, este indicată adresarea la medic cât mai curând posibil pentru realizarea unui tratament simptomatic;
- ✓ benefic este consumul de vitamine (la recomandarea medicului).

**Decizia de a suspenda administrarea medicamentului îi aparține medicului!**

- **De ce OMS optează pentru un tratament direct observat?**

- ✓ frecvent pacienții abandonează tratamentul, deoarece se simt mai bine după ce au luat un timp scurt medicamentele, sau folosesc selectiv medicamentele (la propria inițiativă);
- ✓ aceste momente favorizează apariția rezistenței micobacteriei de tuberculoză la medicamentele antituberculoase existente, iar pacienții devin o sursă de infecție tuberculoasă rezistentă;
- ✓ tratamentul bolnavilor de tuberculoză cu formă rezistentă la medicamente durează un timp mai îndelungat, este foarte costisitor și nu asigură vindecarea în 100% de cazuri;
- ✓ ameliorarea stării generale a bolnavului supus unui tratament antituberculos nu echivalează cu vindecarea (însănătoșirea);
- ✓ pe parcursul tratamentului, bolnavul este obligat să se prezinte periodic la medic, unde se va examina sputa bolnavului la prezența micobacteriei tuberculozei (în termeni stabiliți conform schemei terapeutice).

- **Ce se va întâmpla în cazul când tratamentul nu va fi aplicat?**

- ✓ în unele cazuri boala poate avansa și poate duce la deces. În celelalte cazuri se formează un proces cronic. Bolnavul devine incurabil. Perioadele de progresare a bolii, care sunt însoțite de febră, tuse chinuitoare, hemoptizie (când bolnavul are tuse cu sânge), duc la invalidizare și, în cele din urmă, la deces. Important este că, pe parcursul vieții, bolnavul poate infecta timp de un an de la 10 până la 15 persoane;
- ✓ persoanele care abandonează tratamentul în faza de continuare pot suporta aceleași consecințe.

- **Tratamentul antituberculos și sarcina**

**Pe parcursul tratamentului antituberculos sarcina trebuie prevenită.**

Depistarea tuberculozei la gravidă nu este un motiv pentru panică. Preparatele antituberculoase nu prezintă pericol pentru gravidă și viitorul copil. Dimpotrivă, respectarea regimului de tratament de către bolnavă este o condiție a evoluției normale a sarcinii și a nașterii unui copil sănătos.

- **Tratamentul antituberculos și alăptarea**

Alăptarea copilului nu poate fi o contraindicație pentru tratamentul antituberculos. Dimpotrivă, prevenirea infecției la copil este posibilă în cazul când pacienta care alăptează, administrează un tratament antituberculos.

Mama bolnavă, care elimină micobacterii de tuberculoză cu sputa, trebuie să limiteze contactul cu copilul, iar în timpul alăptării să poarte mască.

- **Tuberculoza și infecția HIV**

Persoanele HIV infectate suferă de imunodeficiență și pot face tuberculoză mai ușor. Din această cauză pacienților cu tuberculoză li se recomandă testarea la infecția HIV. Cunoscându-și statutul pentru infecția HIV, bolnavul poate minimaliza conștient transmiterea infecției. Medicului această informație îi va permite să individualizeze schema tratamentului antituberculos.

**Persoanele HIV infectate sau cu SIDA, cărora li s-a stabilit diagnosticul de „tuberculoză”, de asemenea necesită tratament antituberculos.**

- **Poate fi tratată oare tuberculoza cu remedii populare?**

Nu. Vindecarea este posibilă numai în cazul aplicării unui tratament special, cu preparate antituberculoase.

**Autoterapia este inadmisibilă!**

- **Ce este necesar pentru o vindecare cât mai rapidă?**

- ✓ în primul rând, respectarea strictă a prescripțiilor medicului referitor la regimul de tratament;
- ✓ pe parcursul tratamentului pacientul necesită o alimentație adecvată și corectă: nu mai puțin de trei mese pe zi, hrana să conțină o cantitate suficientă de proteine, grăsimi și glucide. Este necesar ca rația alimentară să conțină mai multe fructe și legume proaspete, lactate și produse din carne și pește. Ca supliment se recomandă vitaminele (preparate);
- ✓ excesul de alcool și consumul de droguri pune un mare semn de întrebare în vindecarea tuberculozei;
- ✓ sunt necesare: respectarea regimului de muncă și odihnă, evitarea suprasolicitărilor fizice și psihoemoționale. Totodată, tratamentul tuberculozei nu exclude activitatea fizică moderată: plimbări în aer liber, exerciții fizice simple. În perioada caldă a anului sunt benefice băile de aer.

**Expunerea îndelungată la razele solare, la fel ca și suprarăceala sunt contraindicate.**

- **Cum să evităm infectarea rudelor și a celor apropiați?**

**Să reținem:**

- ✓ Micobacteria tuberculozei se distruge repede sub acțiunea razelor solare directe, substanțelor ce conțin clor și la temperaturi înalte.
- ✓ Se recomandă izolarea pacientului cu tuberculoză într-o odaie separată.
- ✓ La deplasarea în afara spațiului separat se recomandă ca pacientul cu tuberculoză să poarte mască chirurgicală.
- ✓ Încăperea în care se află pacientul cu tuberculoză necesită aerisire cât mai frecventă, de 2-3 ori pe zi; este recomandată prelucrarea suprafețelor cu substanțe dezinfectante.
- ✓ În timpul tusei și strănutului bolnavul trebuie să-și acopere gura și nasul cu batista. Sputa eliminată trebuie colectată într-un container special cu dezinfectarea ei ulterioară. Batistele și șervețelele, la fel, trebuie colectate și nimicite.
- ✓ Preferabil este ca bolnavul să folosească veselă individuală.
- ✓ Hainele bolnavului necesită aerisire, expunerea la razele solare.

- **Comportamentul rudelor și persoanelor apropiate**

- ✓ Particularitățile regimului și caracterul infecțios al bolii presupun izolarea bolnavului la etapa inițială a tratamentului.
- ✓ În această perioadă bolnavul are cea mai mare necesitate de susținerea persoanelor apropiate. Atenția și grija celor din jur îi permit pacientului să depășească disconfortul psihoemoțional și creează emoții pozitive bolnavului și favorizează vindecarea cât mai rapidă.
- ✓ Persoanele apropiate pot participa activ în tratamentul bolnavului, îndemnându-l să respecte regimul și vizitele prestabilite la medic.
- ✓ Persoanele din anturajul bolnavului cel puțin o dată pe an trebuie să viziteze medicul de familie pentru un control profilactic, iar în cazul apariției semnelor bolii, cât mai curând posibil, trebuie să consulte medicul specialist.

- **Cine este receptiv la tuberculoză?**

**Riscului ridicat de transmitere a infecției sunt expuse:**

- ✓ persoanele care se află în contact permanent cu bolnavii de tuberculoză pulmonară contagioasă;
- ✓ persoanele cu imunitate scăzută, cauzată de subnutriție și condiții nefavorabile de viață, afecțiuni cronice;
- ✓ persoanele infectate cu HIV;
- ✓ fumătorii activi; persoanele care consumă alcool și/sau droguri;
- ✓ copiii nevaccinați contra tuberculozei.

**Orice persoană poate fi infectată cu tuberculoză, indiferent de statutul social și situația materială.**

- **Care sunt consecințele tuberculozei?**

- ✓ Micobacteriile tuberculozei distrug țesutul pulmonar, ducând la invaliditate gravă a bolnavilor și la deces.

- ✓ Boala poate evolua latent timp îndelungat și, dacă persoana nu este obișnuită să acorde atenție stării generale nesatisfăcătoare a organismului, ea va solicita asistența medicală cu întârziere, ca urmare tratamentul va fi de o durată mai lungă și va necesita mult mai multe eforturi. Drept consecință, tratamentul ar putea fi inefficient.
- ✓ Unui risc sporit sunt supuși membrii familiei bolnavului și alte persoane care se află adesea sau permanent în anturajul lui.

- **Poate oare fi prevenită infectarea cu tuberculoză?**

**Bolnavul cu tuberculoză pulmonară contagioasă nesupus tratamentului poate infecta timp de un an de la 10 până la 15 persoane.**

- **Cum se tratează tuberculoza?**

**Actualmente există câteva preparate antituberculoase eficiente care contribuie la:**

- ✓ stoparea dezvoltării micobacteriilor tuberculozei;
- ✓ distrugerea micobacteriilor tuberculozei;
- ✓ prevenirea dezvoltării rezistenței micobacteriilor tuberculozei la medicamente.

În funcție de preparatele antituberculoase, proprietățile menționate mai sus se manifestă în mod diferit. De aceea, medicul-fiziopneumolog, în urma examinării bolnavului și în baza rezultatelor analizelor efectuate, stabilește combinația optimă ale acestor preparate. Administrarea preparatelor medicamentoase bolnavului are loc sub supravegherea directă a lucrătorilor medicali.

Tratarea tuberculozei este un proces îndelungat, cu durata de câteva luni. Pe durata tratamentului, periodic sunt efectuate analizele sputei la prezența micobacteriei tuberculozei și alte investigații necesare. Pentru un tratament eficient este necesară respectarea cu strictețe a tuturor indicațiilor medicului.

Dacă tratamentul are loc în strictă conformitate cu prescripțiile medicului, boala cedează. Pacientul care a trecut cursul integral de tratament se vindecă și nu mai prezintă o sursă de infecție pentru societate.

- **De ce este necesar controlul administrării preparatelor?**

Tratamentul de lungă durată este obositor pentru unii bolnavi de tuberculoză și, simțindu-se mai bine peste puțin timp după începerea administrării preparatelor antituberculoase, aceștia întrerup tratamentul sau nu administrează toate preparatele prescrise de medic. În aceste cazuri crește rezistența micobacteriei tuberculozei la medicamentele administrate, iar pacientul devine o sursă de răspândire a tuberculozei rezistente la medicamente. Tratarea unei astfel de forme de tuberculoză este mult mai complicată, de durată mai lungă și nu întotdeauna duce la vindecare.

- **Cât costă tratarea tuberculozei?**

**În Moldova diagnosticul și tratamentul tuberculozei sunt gratuite.**

- **Care sunt consecințele bolii netratate?**

În unele cazuri tuberculoza evoluează atât de repede, încât decesul bolnavului poate surveni peste câteva luni. În celelalte cazuri, boala evoluează cronic. Acutizarea acesteia decurge foarte greu - cu febră, tuse persistentă și dureroasă, hemoptizie. Bolnavul pierde în greutate, pierde nu doar capacitatea de muncă, ci și capacitatea de a efectua lucrări simple în gospodărie, de a se mișca. Extenuat și neajutorat el poate supraviețui câțiva ani, continuând să infecteze pe cei din jurul său.

- **Cum să prevenim tuberculoza?**

- ✓ În primul rând, trebuie redus numărul bolnavilor - sursa de micobacterii de tuberculoză. Pentru aceasta este necesar ca toți bolnavii de tuberculoză să solicite la timp asistența medicală și să obțină un tratament complex. Cel mai bun mod de profilaxie a tuberculozei este depistarea la timp și tratamentul adecvat.
- ✓ Totodată, fiecare om poate și trebuie să contribuie la creșterea imunității organismului său. Renunțarea la anumite deprinderi vicioase, respectarea regimului alimentar, călirea organismului, exercițiile fizice pot diminua riscul de contaminare cu tuberculoză.
- ✓ Dacă în casă sunt bolnavi de tuberculoză, pentru a evita contaminarea celor din jurul lor, este necesară izolarea celor BK+ într-o odaie separată, aerisirea frecventă a încăperii și curățarea umedă a acesteia de 2-3 ori pe zi. Bolnavul, în timpul tusei și strănutului, trebuie să-și acopere nasul și gura cu o batistă sau cu un șervețel, să utilizeze scuiptoare, care urmează a fi dezinfectate. Batistele și șervețelele cu spută trebuie distruse.

## **REȚINEȚI!**

- Orice persoană poate fi infectată cu tuberculoză, indiferent de statutul social și situația materială.
- Tuberculoza se transmite de la persoana bolnavă la cea sănătoasă pe cale aerogenă.
- La apariția a cel puțin unuia din simptomele specifice ale tuberculozei, de urgență solicitați asistența medicului de familie.
- Tuberculoza se tratează numai cu preparate antituberculoase speciale, sub supravegherea directă a lucrătorilor medicali. În nici un caz nu vă autotratați!
- Tratamentul trebuie continuat atâta timp, cât este indicat de medic, pentru a evita apariția tuberculozei rezistente la medicamente.

## BIBLIOGRAFIE

1. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Sixth Edition, 2013. CDC. [https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr\\_all.pdf](https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf)
2. Crudu V. Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente. Ghid. Chișinău, 2012.
3. Dlodlo RA, Brigden G, Heldal E, Allwood B, Chiang C-Y, Fujiwara PI, Graham SM, Guillermin N, Harries AD, Koura KG, Kumar AMV, Lin Y, Meghji J, Mortimer K, Piubello A, Roth B, Satyanarayana S, Sekadde M, Solovič I, Tonsing J, Van Deun A. Management of Tuberculosis: a Guide to Essential Practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2019. <https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/management-of-tuberculosis-a-guide-to-essential-practice>
4. EMCB. Educație medicală continuă. Modul PNEUMOLOGIE [1 mai 2013 – 30 aprilie 2014] Creditat prin decizia CMR nr. 6653/ 21.12.2012
5. ICD-11 International Classification of Diseases 11th Revision. The global standard for diagnostic health information. <https://icd.who.int/en>.
6. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Editor: José A. Caminero. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013. [https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/mdr-tbguide\\_6-19-13\\_web.pdf](https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/mdr-tbguide_6-19-13_web.pdf)
7. GLI model TB diagnostic algorithms. Revised June 2018. [http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI\\_algorithms.pdf](http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf)
8. Programul National de Control al Tuberculozei (PNCT) pentru anii 2016 –2020, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr. 1160, din 20.10.2016. <http://lex.justice.md/md/367268/>
9. Protocolul clinic național “Tuberculoza la copil”. Chișinău, 2017. [http://fiziopneumologie.asm.md/files/u1/PC\\_TB\\_copil\\_20-09-2017.pdf](http://fiziopneumologie.asm.md/files/u1/PC_TB_copil_20-09-2017.pdf)
10. Schaefer Christof, Peters Paul W.J., Miller Richard K. Drugs During Pregnancy and Lactation. 3rd Edition. Academic Press. 2014
11. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-1):1–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>
12. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2nd edition. Partners in health, 2013. [https://parthealth.3cdn.net/b0233c0e1e4088e07b\\_unm6vyf2f.pdf](https://parthealth.3cdn.net/b0233c0e1e4088e07b_unm6vyf2f.pdf)
13. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I, The Hague, 2014. [https://www.who.int/tb/publications/ISTC\\_3rdEd.pdf](https://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf)
14. Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. Medecins Sans Frontieres / MSF. Partners in Health, 2014 edition. [http://refbooks.msf.org/msf\\_docs/en/tuberculosis/tuberculosis\\_en.pdf](http://refbooks.msf.org/msf_docs/en/tuberculosis/tuberculosis_en.pdf)
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019. <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>
16. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. WHO, 2012. [https://www.who.int/tb/publications/2012/tb\\_hiv\\_policy\\_9789241503006/en/](https://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en/)
17. WHO. Chest radiography in tuberculosis detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. WHO, 2016. <https://www.who.int/tb/publications/chest-radiography/en/>
18. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO, 2014. [https://www.who.int/tb/publications/pmdt\\_companionhandbook/en/](https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/)
19. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision, updated December 2014. WHO, 2014. <https://www.who.int/tb/publications/definitions/en/>
20. WHO. Global tuberculosis report 2019. WHO, 2019. <https://www.who.int/tb/publications/en/>
21. WHO. Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis. WHO, 2013. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf?sequence=1)
22. WHO. Guidelines for intensified case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings. Geneva, Department of HIV/AIDS, Stop TB Department, 2011. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf?sequence=1)
23. WHO. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO, 2018. <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
24. WHO. Management of tuberculosis and HIV coinfection. Clinical Protocol for the WHO European Region (2013 revision). WHO, 2013. [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/78124/E90840\\_Chapter\\_4.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/78124/E90840_Chapter_4.pdf)
25. WHO. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. WHO, 2015. [https://www.who.int/tb/challenges/hiv/2015\\_ipt\\_update/en/](https://www.who.int/tb/challenges/hiv/2015_ipt_update/en/)
26. WHO. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>
27. WHO. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. WHO, 2012. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

28. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. WHO, 2015. [https://www.who.int/tb/publications/systematic\\_screening/en/](https://www.who.int/tb/publications/systematic_screening/en/)
29. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. WHO, 2013. <https://www.who.int/tb/tbscreening/en/>
30. WHO. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB. WHO Regional Office for Europe, 2014. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2014/the-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-tb-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-tb>
31. WHO. The use of Bedaquiline\* in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO, 2013. <https://www.who.int/tb/publications/mdrtb-treatment-guideline/en/>
32. WHO. The use of Delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. WHO, 2016. [https://www.who.int/tb/publications/Delamanid\\_interim\\_policy/en/](https://www.who.int/tb/publications/Delamanid_interim_policy/en/)
33. WHO position statement on the use of Delamanid for multidrug-resistant tuberculosis. WHO, 2018. [https://www.who.int/tb/publications/2018/Position\\_Paper\\_Delamanid/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/Position_Paper_Delamanid/en/)
34. WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). [https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb\\_guidance\\_2017/en/](https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/)
35. WHO. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. WHO Policy update, 2014. [https://www.who.int/tb/publications/xpert\\_policyupdate/en/](https://www.who.int/tb/publications/xpert_policyupdate/en/)
36. WHO. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. WHO, 2016. <https://www.who.int/tb/publications/policy-guidance-molecular-line/en/>
37. WHO. Guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. <https://www.who.int/tb/publications/2019/guidelines-tuberculosis-infection-prevention-2019/en/>
38. WHO. Handbook for the use of digital technologies to support tuberculosis medication adherence. WHO, 2018. [https://www.who.int/tb/publications/2018/TB\\_medication\\_adherence\\_handbook\\_2018/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/TB_medication_adherence_handbook_2018/en/)
39. WHO. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Second Edition - June 2018. [https://www.who.int/tb/publications/Compendium\\_WHO\\_guidelines\\_TB\\_2017/en/](https://www.who.int/tb/publications/Compendium_WHO_guidelines_TB_2017/en/)
40. WHO. The immunological basis for immunization series: module 5: tuberculosis. WHO, 2011. <https://www.medbox.org/the-immunological-basis-for-immunization-series-module-5-tuberculosis/preview>
41. WHO. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. WHO, 2017. [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0006/333960/ELI-Algorithm.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/333960/ELI-Algorithm.pdf)
42. WHO. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO, December, 2019. [https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid\\_communications\\_MDR/en/?fbclid=IwAR1Y0etu800wFX-016gVpsDXNJC1PLn8o-5IfN6PGWaoX1TM5\\_gr-YbCJS0](https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid_communications_MDR/en/?fbclid=IwAR1Y0etu800wFX-016gVpsDXNJC1PLn8o-5IfN6PGWaoX1TM5_gr-YbCJS0)
43. WHO. Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf>